

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1972

N° 143

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Madame RIVAIN

née DURIVAUD Annie le 23 Novembre 1943 à ANGERS

Présentée et soutenue publiquement le

A propos de 2 cas de névrite optique
par Ethambutol chez des insuffisants rénaux

Président : Monsieur le Professeur HERMANN

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1972

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Madame RIVAIN

née DURIVAUD Annie le 23 Novembre 1943 à ANGERS

Présentée et soutenue publiquement le

A propos de 2 cas de névrite optique
par Ethambutol chez des insuffisants rénaux

Président : Monsieur le Professeur HERMANN



FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ANGERS

Section Médecine : rue Haute de Reculée.

Section Pharmacie : 16, Bd Daviers

DOYEN	M. RENIER
ASSESSEURS	{ (Pharmacie) M. GERMAIN
	{ (Médecine) M. DESNOS
	{ (Médecine) M. PILLET
	{ (Pharmacie) Melle QUERO
DOYEN HONORAIRE	M. ROUCHY
PROFESSEURS HONORAIRES	{ M. AMSLER
	{ M. DAVID
	{ M. HY
	{ M. ROUSSEAU
	{ M. MARTIN

--oOo--

PROFESSEURS TITULAIRES

M.M. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie chimique
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MENARD	Hygiène et Médecine sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
REBEL	Histologie embryologie
RENIER	Clinique Rhumatologique
ROGNON	Pathologie chirurgicale
ROUCHY	Clinique Gynécologique et Obstétricale
SIMARD	Anatomie Pathologique

PROFESSEUR TITULAIRE à TITRE PERSONNEL

HOCQUET

Parasitologie

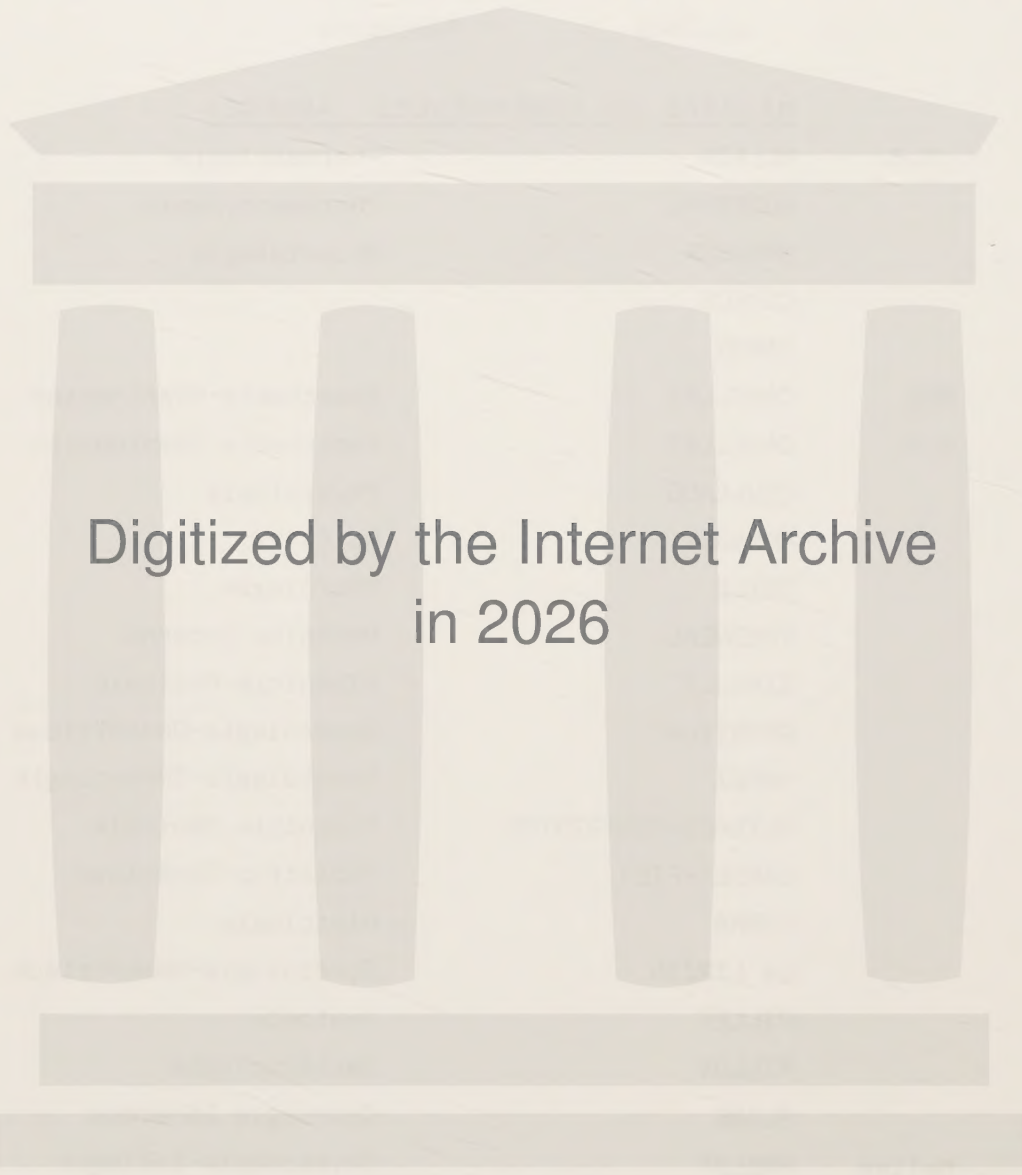
M.M. BONNIOT	Clinique Médicale B
JOUBAUD	Médecine Générale et expérimentale
PERTUS	Urologie
PARSY	O. R. L.
TADEI	Médecine Générale et Cardiologie

AGREGES

M.M. GODLEWSKI	Neurologie
TESTARD	Pédiatrie

MAITRES de CONFERENCES AGREGES

M.M.	ALLAIN	Pharmacologie
	AUGEREAU	Pharmacodynamie
	BREGEON	Rhumatologie
	CAYEUX	
	CARON	
Mme	CAVELLAT	Anesthésie-Réanimation
M.M.	CAVELLAT	Anesthésie-Réanimation
	COULLAUD	Physiologie
	DESNOS	O. R. L.
	EMILE	Neurologie
	FRESNEAU	Médecine Interne
	GIRAULT	Biochimie-Médicale
	GROSIEUX	Gynécologie-Obstétrique
	HUREZ	Hématologie-Immunologie
	HUYGHES-DESPOINTES	Biochimie Médicale
	LARGET-PIET	Pédiatrie-Génétique
	LARRA	Histologie
	Le LIRZIN	Gynécologie-Obstétrique
	PILLET	Anatomie
	PILLOT	Bactériologie
	PLANE	Chirurgie Générale
Melles	PRELOT	Physiologie-Zoologie
	QUERO	Microbiologie
M.	RIBERI	Médecine Interne
Mme	SCHNITZLER	Dermatologie-Vénéréologie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545912_0005

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a
arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront
présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père
et de ma jeune soeur

A ma mère
en témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection

A mon mari
à mes enfants, Olivier et Hubert,
avec toute ma tendresse

A mes beaux-Parents,
A toute ma famille

A mes plus chers amis,
Marie-Claude,
et la tribu CARIOT

A Notre Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur HERMANN
Professeur de Clinique OPHTALMOLOGIQUE
Ophtalmologiste des Hôpitaux

Qui nous a accueilli dans son Service
avec sympathie, et dont nous avons
apprécié la science et la grande
sagesse.

En témoignage de notre profond respect
et de notre reconnaissance pour la
qualité de son enseignement.

A Monsieur le Professeur OURY
Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique
Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous confier les
deux observations de notre thèse.
En remerciement de l'accueil qu'il
nous a toujours réservé.

A Monsieur le Professeur JOUBAUD
Professeur sans chaire
Section Hépatologie et gastro-entérologie
Médecin des Hôpitaux

Dont nous avons eu le plaisir et
l'honneur d'être l'élève.
En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur HALLOT-BOYER
Ophtalmologiste des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Médaillé militaire

Qui nous fait l'honneur de faire partie
de notre Jury.
Avec l'expression de notre gratitude
pour l'enseignement et les conseils
éclairés qu'il nous a prodigués.

I. INTRODUCTION

L'introduction de l'éthambutol (E.M.B.) dans la thérapeutique antituberculeuse a suscité un intérêt considérable. Elle apportait en effet un élément nouveau susceptible d'agir sur les tuberculoses pulmonaires anciennes ou récentes, résistantes aux médications classiques. Mais l'E.M.B. à lui seul ne suffisait pas pour lutter contre le nombre de plus en plus élevé de ces tuberculoses à bacilles résistants.

Un nouvel antibiotique, actif sur le bacille tuberculeux, surgit peu après : la Capréomycine. Son intérêt fut de potentialiser l'action de l'E.M.B. Son écueil fut l'apparition, rare il est vrai, d'une modification des tests rénaux, nécessitant parfois l'arrêt du traitement.

Puis, en 1965, MAGGI et ses collaborateurs, en Italie, réalisèrent la synthèse de la Rifampicine, qui se montra d'une efficacité remarquable.

La tuberculose bénéficiant toujours d'une double ou triple association médicamenteuse, il était logique d'essayer ensemble ces trois nouvelles acquisitions. La clinique Pneumo-Phtisiologique d'Angers, sous la direction du Professeur OURY a présenté récemment une étude sur cette association : Capréomycine (CM) Rifampicine (AMP) EMB. (15) (24).

Largement employé en France depuis 1966, l'E.M.B. a fait l'objet de nombreux travaux. Son activité antituberculeuse a été pleinement démontrée. Restait le problème de sa toxicité oculaire. Mais il semble bien qu'aujourd'hui, aux doses thérapeutiques utilisées, ces accidents oculaires aient pratiquement disparus.

Pour notre part, nous avons eu l'occasion d'observer 254 malades adressés de la clinique Pneumo-Phtisiologique au Service de Clinique Ophtalmologique du C.H.U. d'Angers, pour surveillance du traitement par E.M.B.

Certains de ces malades étaient sous la triple association : C.M., A.M.P., E.M.B. Ils ont fait l'objet d'une étude approfondie sur le plan pulmonaire (thèse 1971, M.F. LEROUX). Pour les autres, les associations furent variables.

De ces 254 malades, nous ne retiendrons pour notre étude que ceux qui ont bien voulu se soumettre à un bilan ophtalmologique régulier, et ce pendant plus de trois mois, puisque le délai minimum d'apparition de l'intoxication oculaire est d'environ 60 jours, soit 164 malades au total dont les observations s'échelonnent de 1968 au 1er septembre 1971.

22	de ces malades	ont été suivis régulièrement	de 3 à 6 mois,
42	-	-	6 mois à 1 an,
82	-	-	1 an à 18 mois,
18	pendant plus de 2 ans.		

Le protocole de l'examen, identique pour chaque malade, facile à réaliser, a été celui préconisé par tous :

- mesure de l'acuité visuelle de loin,
de près,
- examen du fond d'œil,
- étude de la vision des couleurs,
- étude du champs visuel périphérique et central.

Deux malades ont présenté une névrite optique imputable à l'E.M.B. et leurs observations sont superposables.

Tous deux étaient atteints de tuberculose chronique invétérée.
Leur régime thérapeutique associait : C.M., A.M.P., E.M.B.
Tous deux ont développé une insuffisance rénale induite par la
C.M.

Cependant, à la date de survenue des accidents oculaires, l'insuffisance rénale était en voie de régression.

Ce travail a pour but d'apprécier la sensibilité à
l'E.M.B. de certains sujets dont la fonction rénale, un moment pertur-
bée, et malgré la normalisation de certains tests biologiques, reste
insuffisante pour permettre une élimination correcte du produit.

-:-:-

Nous étudierons successivement :

I - L'historique de l'E M B.

II - Ses caractères généraux

1) Rappel des propriétés physico-chimiques

2) Activité antituberculeuse

a) efficacité,

b) mécanisme d'action,

c) mode d'emploi,

d) résultats.

3) Les associations et leurs résultats.

III - La toxicité de l'E.M.B.

1) Toxicité aiguë

2) Toxicité sur les appareils autres que l'appareil oculaire

a) accidents au cours de l'expérimentation,

b) incidents

3) Toxicité oculaire de l'E.M.B.

a) expérimentation animale,

b) chez l'homme

- la névrite optique rétro-bulbaire,

- la névrite juxta-bulbaire ou papillite,

- les modifications de l'Electrorétinogramme.

4) L'Examen ophtalmologique

IV - Nos observations

1) Choix des malades - association - posologie

2) Surveillance ophtalmologique

3) Les observations proprement dites.

V - Discussion
=====

- 1) Diagnostic différentiel
- 2) Circonstances de survenue

VI - Conclusion
=====

-:-:-:-

II. HISTORIQUE de l'EMB

C'est au laboratoire Lederle, de Pearl River, que revient le mérite de la découverte et de la mise au point de l'E.M.B.

Les microbiologistes de "l'organic chemical Research, section Lederle, laboratories division" observèrent en 1957 l'activité antimycobactérienne d'une substance du groupe éthylène diamine : la di-isopropyl éthylène diamine. Plusieurs centaines de dérivés analogues furent alors étudiés et l'on admit comme le plus prometteur le dichlorohydrate 2 - 2' (éthylène diimino) di 1 butanol.

On utilisa, au début, un mélange racémique de trois isomères ; l'un lévogyre, plus toxique et moins efficace, un inactif, et un isomère dextrogyre qui présentait la plus grande activité antituberculeuse, et surtout, in vivo, la plus faible toxicité.

Dès 1960, les recherches furent orientées sur le seul isomère dextrogyre.

En 1961, WILKINSON, THOMAS et CARLSON (38) soulignèrent l'activité antituberculeuse expérimentale de l'E.M.B. et son caractère stéréospécifique. La carrière de l'E.M.B. s'aurait prometteuse.

Les premières observations chez l'homme furent rapportées par CARR et HENKIND en 1962 (5).

18 patients, résistants à toutes les autres drogues antituberculeuses furent placés sous E.M.B., à titre expérimental. La forme utilisée était le mélange racémique. La dose journalière était comprise entre 60 et 100 mg par Kg.

8 de ces malades développèrent une névrite optique. L'un des cas rapportés était celui d'un homme, alcoolique chronique, grand fumeur et diabétique.

L'intoxication fut révélée par un aspect de papillite, ce qui écartait le diabète comme étiologie possible -WHAITE et BENTHAME- considèrent en effet que le pourcentage de papillites dues au diabète n'est que de 2 %.

Restait l'éventualité d'une origine alcoolonicotinique, mais l'intoxication alcool-tabagique se révèle plus volontiers par une névrite rétro-bulbaire et les auteurs affirment que, depuis son entrée, à l'hôpital, le malade ne fumait plus et ne buvait plus.

Aucun des autres malades n'avaient de tels antécédents. CARR et HENKIND conclurent donc que, "la connaissance de ces manifestations oculaires peut apporter de sérieuses difficultés dans l'administration du produit".

Toutefois, ils insistaient déjà sur la nette amélioration de la fonction visuelle après arrêt de l'EMB.

La même année S.J. CREWS, de Birmingham (8) concluait à la prédisposition des diabétiques et des alcool-tabagiques. Il écrivit en outre cette phrase significative et qui devait rapidement se révéler exacte "le terme surdosage est à lui seul explicatif".

Le mélange racémique fut ensuite abandonné et à partir de 1963, on n'utilisa plus que l'isomère dextrogyre dont PLACE et THOMAS affirmaient la faible toxicité oculaire (7).

En 1963, 2 cas de Névrite optique rétro-bulbaire, survenue dans un lot de 45 malades, sont publiés par HARADA (13), mais il ne précise ni la posologie, ni la durée du traitement. La régression des troubles oculaires survient rapidement après l'arrêt de l'EMB.

En 1966, l'usage de l'EMB se répand largement. Les publications se multiplient. La dose journalière d'EMB se réduit. Le pourcentage des accidents oculaires décroît parallèlement.

C'est ainsi que DONOMAE et YAMAMOTO (6) ne rapportent que 3 cas d'intoxication oculaire parmi 187 sujets traités par des doses inférieures ou égales à 30 mg/kg/jour. Après arrêt du traitement les manifestations oculaires disparaissent sans séquelles dans un délai de 1 à 4 mois.

PLACE, PEETS, BUYSKE et LITTLE (28) présentent une expérience intéressante portant sur 27 sujets, tuberculeux ou non, indemnes de toute affection prédisposante.

Ces 27 sujets sont mis sous EMB à des doses journalières de 50 mg/Kg pendant quelques mois, puis le traitement se poursuit aux doses de 18 à 25 mg/kg.

5 de ces sujets présentent une intoxication oculaire typique. La réduction des doses n'apporte aucune amélioration, seul l'arrêt de l'EMB permet une récupération de la fonction visuelle antérieure. La reprise du traitement à des doses inférieures provoque une rechute dans chacun de ces cas.

Par contre, LEIBOLD, DARKEN et BATTMAN (6) signalent la reprise du traitement après disparition complète de la maladie oculaire sans que celle-ci réapparaisse.

Pour la première fois, LEIBOLD élabore une classification des névrites optiques dues à l'EMB, en fonction des doses administrées.

Son expérience porte sur 118 malades.

59 de ces malades reçoivent une dose journalière d'EMB supérieure à 30 mg/Kg.

Dans le premier groupe, 12 sujets développent une névrite optique rétro-bulbaire dont 7 de type axial et 5 de type péri-axial.

Dans le second groupe, 2 sujets seulement font une maladie oculaire. Il s'agit d'une névrite optique rétro-bulbaire axiale dans les deux cas.

Tous ces travaux ont été résumés par POCHART (29) dans un tableau montrant la variation du pourcentage de la toxicité oculaire en fonction de la posologie.

Doses par jour	Nombre de sujets	Cas de N.O.	Pourcentage
$\pm$ 35 mg/kg	72	16	22,24 %
25 mg/kg	694	26	3,74 %
25 mg/kg puis 15 mg/kg	370	3	0,81 %
12,5 à 25 mg/kg	190	0	
6 à 12 mg/kg	209	0	

Il semble donc qu'aux doses de 25 mg/kg qui sont actuellement utilisées dans le traitement d'attaque, les risques oculaires sont minimes.

PYLE (7) rapporte un cas de névrite toxique chez un sujet recevant une dose journalière de 25 mg/kg. Mais ce malade était un insuffisant rénal chronique et sa concentration sérique était élevée.

Depuis 1966, tous les travaux faits sur l'EMB tendent à établir qu'à moins d'un terrain prédisposant tel que diabète, alcoolisme chronique, tabagique, à dose minimale efficace, l'EMB est sans danger pour la fonction oculaire. Nous sommes loin des pourcentages d'accidents que rapportaient CARR et HENKIND (44 %) mais la forme racémique a désormais totalement disparu et les doses utilisées ne dépassent jamais 25 mg/kg et par jour.

BOUZAS et ses collaborateurs (4) rapportent bien un travail effectué en 1970 et portant sur 180 malades traités par 15 à 20 mg/kg/jour d'EMB.

14 d'entre eux soit 7,8 % ont présenté une intoxication du nerf optique. Mais d'une part la symptomatologie à minima de cette intoxication a permis chez 12 d'entre eux de continuer le traitement. Devant l'aggravation des signes oculaires, l'EMB a été arrêté et tout est rentré dans l'ordre en quelques mois.

D'autre part, les antécédents de ces malades sont passés sous silence et en particulier rien n'indique que leur fonction d'élimination soit normale.

On peut donc conclure que la plupart des accidents oculaires rapportés les premières années pendant lesquelles s'est répandu l'usage de l'EMB étaient des accidents de surdosage.

Mais le terme surdosage ne signifie pas seulement outrepasser les doses communément admises. "De petites doses, dit CREWS, peuvent être aussi dangereuses si les organes de détoxification et d'élimination sont malades".

-:-:-:-

III. CARACTERES GENERAUX de l'EMB

1. Rappel des propriétés Physico-chimiques

a) Propriétés physiques

L'EMB se présente sous la forme d'une poudre blanche cristallisée, inodore et de saveur amère.

Très soluble dans l'eau, le diméthyl sulfoxide et le propylène glycol, il est insoluble dans l'éther et l'acétone.

Il est thermostable.

Son point de fusion est compris entre 198° et 200° centigrades.

Son poids moléculaire est de 277.

b) Propriétés chimiques

L'EMB est un corps chimique de synthèse obtenu par chauffage rapide du dichloroéthylène avec un excès de 2 amino 1 butanol dextrogyre.

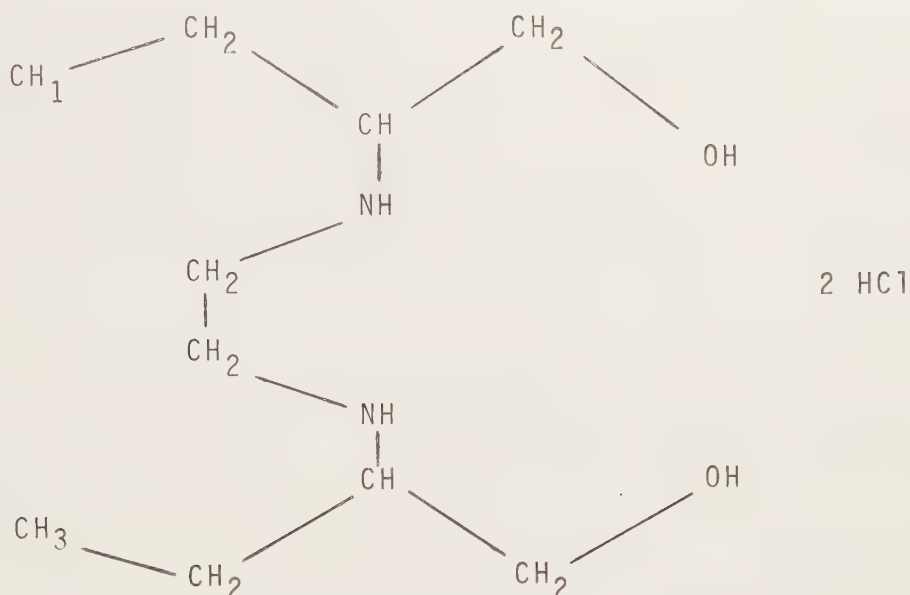
Il appartient au groupe des éthylènes diamine.

L'isomère dextrogyre, seul utilisé aujourd'hui en raison de sa faible toxicité, et de la plus grande efficacité présente des caractères chimiques particuliers dont dépend précisément l'activité antituberculeuse et la faible toxicité du produit.

Ce sont :

- . la petite dimension des chaînes alkyl,
- . la position unique des groupes hydroxyl,
- . l'espacement correct des groupes amine,
- . l'orientation précise de la molécule dans l'espace.

Représentation spatiale de l'EMB



2. Activité antituberculeuse de l'EMB

a) efficacité

L'EMB a fait l'objet de nombreux travaux bactériologiques tant in vitro qu'in vivo.

Il en résulte que :

. L'EMB est doué d'une activité spécifique sur les germes du genre mycobactérium humain ou bovin.

Il est sans action sur les autres germes.

C'est donc un agent chimiothérapique électif de l'infection tuberculeuse.

. Son activité est étendue.

KARLSON en 1961 (29) constate une inhibition de 170 cultures de mycobactérium tuberculosis avec une concentration maximum de 5 γ d'EMB/ml. Tous les autres travaux confirment les résultats de KARLSON.

La concentration efficace d'EMB pour les différentes souches varie de 0,5 à 5 γ/ml.

. Il se révèle actif in vitro sur les souches résistantes aux autres tuberculostatiques.

Il retarde l'apparition de résistance vis-à-vis des médicaments qui lui sont associés.

Il ne se développe pas de résistance croisée entre l'EMB et les autres agents antituberculeux.

La constatation de résistance acquise vis-à-vis de l'EMB a été affirmée par de nombreuses études bactériologiques et de rares cas cliniques, mais cette résistance est lente à se développer.

Tous ces caractères font de l'EMB un médicament très intéressant mais son efficacité n'est plus à démontrer. Elle a été établie sans équivoque par les travaux de KARLSON, THOMAS et WILKINSON en 1961.

b) Mécanisme d'action

L'EMB est un agent du type bactériostatique.

Il s'est parfois révélé bactéricide mais pour certaines souches seulement et à des concentrations élevées de l'ordre de 5 mg/ml.

Il intervient en bloquant la synthèse de l'acide Ribonucléique nécessaire au processus de division cellulaire et, de ce fait, empêche la multiplication bactérienne.

c) Mode d'emploi et métabolisme

- L'EMB s'administre per os.

Il se présente sous forme de comprimés dosés :

soit à 250 mg (Dexambutol)

100 mg (Myambutol)

400 mg

Récemment, PERNOD a publié un article sur l'intérêt de l'EMB, injectable, mais cette forme n'est pas employée.

- Posologie

La posologie orale est de 25 mg/kg/jour en une seule prise matinale pendant 3 mois.

Puis de 15 mg/kg/jour en traitement d'entretien.

En intra-veineux, la posologie est de 10 à 25 mg/kg dans un sérum glucosé ou un sérum salé isotonique, ceci pendant 60 à 90 jours.

La tolérance intra-veineuse s'est révélée excellente.

- Concentration sérique

A posologie égale, les concentrations sériques en EMB sont plus élevées et se maintiennent plus longtemps après ingestion qu'après administration intra-veineuse.

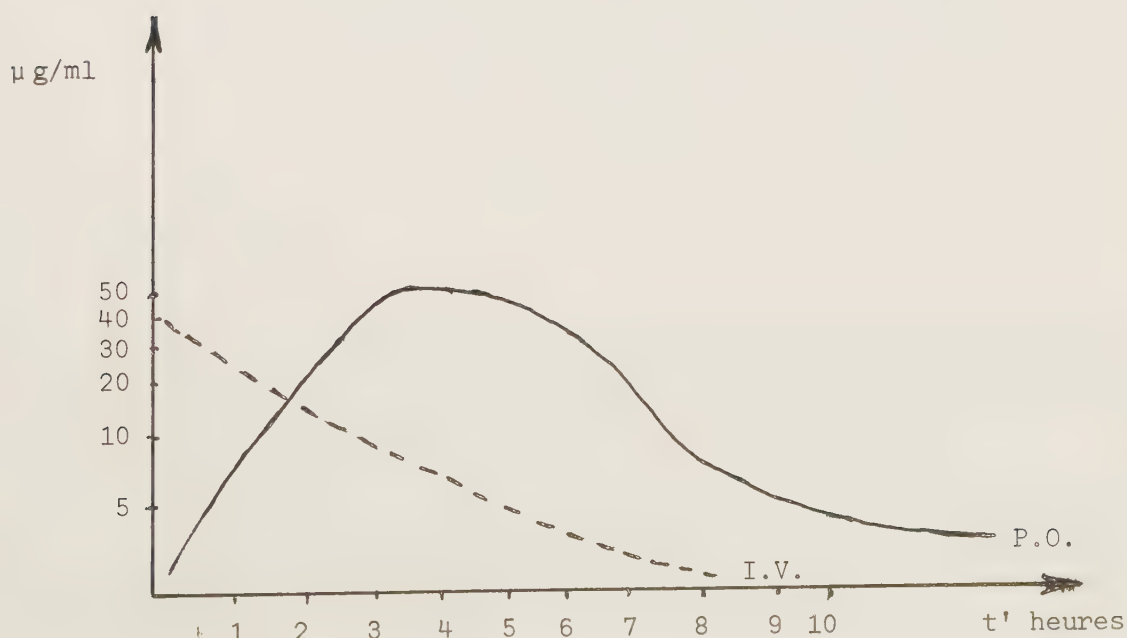
Pour une dose orale, de 25 mg/kg, la concentration sérique est maximum dans les 2 à 4 heures qui suivent l'ingestion. Elle est de l'ordre de 5 $\mu\text{g/ml}$.

Elle décroît ensuite progressivement jusqu'à la huitième heure où la pente s'adoucit jusqu'à élimination totale du produit, en 24 heures.

Pour une même dose, administrée par voie intra-veineuse, la concentration maximum n'est que de 4 $\mu\text{g/ml}$.

Elle décroît ensuite très rapidement.

POCHART a schématisé de la façon suivante cette différence notable de concentration entre les deux formes.



C'est pour cette raison, entre autre, que la forme injectable n'est pas utilisée malgré les bons résultats obtenus par PERNOD.

c) Absorption et élimination

L'absorption gastro-duodénale est rapide et presque complète.

Une fois passée la barrière digestive, l'EMB se fixe électivement sur les hématies.

10 % seulement de la dose ingérée échappe à l'absorption intestinale et se retrouve dans les fécès.

Les 90 % restants sont éliminés par voie urinaire et retrouvés dans les urines au bout de 24 heures,

- soit sous forme inaltérée (80 %),

- soit sous forme de deux métabolites inactifs (10 % environ).

L'EMB ne peut donc s'accumuler dans l'organisme chez les sujets à fonction rénale normale.

d) Résultats

Utilisé à titre expérimental en monothérapie, l'EMB s'est révélé efficace et sur les tuberculoses anciennes et sur les tuberculoses récentes. Toutefois, la monothérapie favorise l'apparition de résistances et les résultats restent bien inférieurs aux résultats obtenus avec l'EMB employé en association.

L'EMB trouve cependant une bonne place parmi les médicaments anti-tuberculeux, immédiatement après la Streptomycine, mais assez loin derrière l'isoniazide et l'AMP.

.....
3. Associations :
.....

La thérapeutique antituberculeuse obéit depuis toujours à une règle impérieuse qui est celle de l'association médicamenteuse du fait des résistances induites par la monothérapie.

Les premiers essais furent faits en association avec les drogues conventionnelles.

a) En premier lieu l'isoniazide (INH),
=====

BOBROWITZ (3) rapporte une étude comparative faite sur trois groupes de malades.

- un premier groupe traité par

INH 300 mg/jour

EMB 25 mg/kg/jour pendant 2 mois

puis 15 mg/kg/jour en traitement d'entretien.

94,6 % de ces malades furent négativés.

- un deuxième groupe traité par

INH 300 mg/jour

EMB 15 mg/kg/jour pendant toute la durée du traitement.

88,5 % de ces malades furent négativés.

- un troisième groupe traité par

INH 300 mg/jour

PAS 12 g./jour

82,3 % de ces malades furent négativés.

Deux constatations s'imposent :

. Il est nécessaire de diviser le traitement en 2 parties.

Un traitement d'attaque de 2 mois avec 25 mg/kg/jour d'EMB.

Un traitement d'entretien à dose réduite, jusqu'à la guérison complète.

. L'association EMB-INH est supérieure à l'association PAS-INH et son emploi ne comporte pas les inconvénients digestifs du PAS.

Tous les essais faits jusqu'à ce jour avec l'EMB et l'INH associés prouvent que l'association est d'une efficacité remarquable puisqu'elle permet une négativation bactériologique de 90 à 100 % des tuberculoses pulmonaires ainsi traitées.

CORRE (7) a fait une excellente étude des diverses associations thérapeutiques comprenant l'EMB et de leur efficacité.

Nous rapportons ici ses constatations :

b) EMB + INH + Streptomycine

Son efficacité est équivalente sinon supérieure à l'EMB + INH seul.

c) EMB + ETA ou PTA

Cette association se révèle d'une efficacité supérieure à celle de l'ETA + l'INH, tout en restant inférieure à celle de l'EMB + l'INH.

En définitive, l'EMB s'est imposé rapidement en association avec les drogues conventionnelles dans le traitement des tuberculoses pulmonaires récentes, de rechutes, ou anciennes invétérées, résistantes à une ou plusieurs de ces drogues.

d) EMB + AMP + CM

Avec l'apparition de l'AMP en 1968 et de la CM qui, bien que non commercialisée en France, a pu être utilisée vers la même époque, une nouvelle association fit son apparition dans la thérapeutique antituberculeuse.

La Clinique Pneumo-Phtisiologique d'Angers a présenté récemment une étude sur cette triple association.

36 malades atteints de tuberculose pulmonaire invétérée et bacillifère furent retenus pour cette étude.

Le schéma thérapeutique fut le suivant :

- . AMP 600 mg/jour en une prise dans la matinée, tous les jours, pendant un an.
- . EMB 25 mg/kg/jour en une prise le matin au petit déjeuner, pendant 2 mois, puis 15 mg/kg/jour pendant 10 mois.
- . CM une injection intra-musculaire de 1 g chaque jour pendant 3 mois, puis 1 jour sur 2 les 3 mois suivants, soit 6 mois seulement.
Les 6 mois suivants le traitement fut poursuivi avec EMB + AMP seuls.

*Les résultats cliniques furent excellents,
Les résultats bactériologiques aussi,
Les résultats radiologiques furent appréciables : 31 des malades
virent leurs images radiologiques très améliorées.*

Cette association semble donc intéressante d'autant plus que si la CM potentialise l'EMB, l'EMB lui retarde l'apparition d'une résistance à l'AMP.

Elle n'est pourtant pas sans danger.

- l'AMP présente, on le sait, une toxicité hépatique certaine. Elle rentre en compétition avec la bilirubine et peut, soit entraîner une légère perturbation des tests hépatiques, soit provoquer une hépatite ou un ictère franc. Toutes ces manifestations régressent sans séquelles à l'arrêt de l'AMP.

- La toxicité rénale de la CM a fait l'objet de nombreuses publications surtout à l'étranger.

5 des 36 malades présentés par Angers ont eu des modifications plus ou moins importantes de leurs tests biologiques rénaux nécessitant l'arrêt de la CM.

La normalisation des tests rénaux s'est faite en 2 mois maximum dans tous les cas.

En fait, actuellement, si l'on classe les médicaments antituberculeux suivant leur efficacité, l'INH et l'AMP sont au premier rang.

L'EMB peut leur être associé au même titre que la Streptomycine ou l'ETA ou le PTA.

Les autres drogues telles que CM, Kanamycine, Streptomycine etc... bien que possédant une efficacité certaine, ne sont utilisées que comme médicaments de relais à réserver aux tuberculoses multirésistantes, ou le risque vital de la tuberculose prime sur le risque d'intolérance médicamenteuse.

En conclusion,

.....

L'EMB peut être employé en association avec la plupart des drogues antituberculeuses actuellement utilisées sans craindre la survenue de phénomènes d'incompatibilité ou de résistance croisée.

Il entre désormais dans la plupart des schémas thérapeutiques antituberculeux. C'est comme l'ont dit OURY et TUCHAIS (21) "l'associé exemplaire", la première place étant réservée à l'INH et l'AMP.

iv. TOXICITE de l'EMB

Tous les travaux récents faits sur l'EMB tendent à conclure que, moyennant certaines précautions, l'EMB ne peut être toxique aux doses actuellement utilisées.

Il n'empêche que sa toxicité existe indiscutablement.

.....
1. Toxicité aiguë :
.....

Nous n'en parlons que pour mémoire.

La dose lethale chez la souris est de 300 fois la dose efficace dans la tuberculose expérimentale de cet animal, soit environ 8 900 mg/kg et par jour par voie orale.

Par voie intra-veineuse, elle est bien inférieure puisqu'elle est de l'ordre de 2 300 mg/kg/jour.

Le rapport de sécurité est beaucoup plus élevé pour l'EMB que pour les autres substances antibacillaires (POCHART) (29).

.....
2. Toxicité sur les appareils autres que l'appareil oculaire :
.....

a) Expérimentation : L'expérimentation animale et humaine a fait apparaître une toxicité de l'EMB vis-à-vis de certains viscères.

Son mécanisme n'est pas encore élucidé. On pense qu'elle serait due à un effet chélateur de l'EMB vis-à-vis du cuivre et du zinc contenus dans ces viscères.

Cette toxicité n'est mise en évidence que pour des doses très au dessus de la dose thérapeutique efficace et n'a donc qu'un intérêt

historique.

On a remarqué des troubles hépatiques avec des doses supérieures ou égales à 400 mg/kg/jour.

L'électrocardiogramme est franchement perturbé aux mêmes doses.

BERTI (2) décrit de graves troubles du système nerveux avec trouble de l'équilibre, de la coordination des mouvements et démarche ataxique, pour des doses de 800 à 1 600 mg/kg.

Aucun de ces troubles n'est retrouvé au-dessous de 100 mg/kg.

b) Incidents : D'autres incidents peuvent survenir en cours de traitement. DARKEN et MATSON (7) ont établi un tableau les classant par ordre de fréquence.

Viennent en premier lieu des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, anorexie ou diarrhée.

Viennent ensuite des troubles neurologiques tels que céphalées ou vertiges.

Quelques rash cutanés ont été signalés. Ils semblent être d'origine allergique.

Ces incidents surviennent avec une fréquence variable, de 1,1 % dans la statistique établie par CORRE (7), ils atteignent 11,8 % pour DONOMAE.

Mais le même DONOMAE rapporte 18,7 % de troubles identiques chez des sujets traités par d'autres antituberculeux.

.....
3. Toxicité oculaire de l'EMB :
.....

Nous envisageons successivement la toxicité en expérimentation animale, puis chez l'homme.

a) Expérimentation animale : BOGEL et KAISER (2) en 1963 étudient la toxicité chronique de l'EMB chez le chien.

Ils découvrent ainsi une décoloration du tapétum lucidum des chiens traités.

La décoloration est partielle pour des doses allant de 50 à 100 mg/

kg/jour.

Elle est totale pour des doses de 200 mg/kg/jour.

Il est fort probable que cette décoloration est liée au pouvoir chélateur de l'EMB.

En 1966, SCHMIDT (2) entreprend des études chez le singe. Les examens anatomiques des animaux traités ne montrent aucune lésion au-dessous de 800 mg/kg/jour. Avec de telles doses, par contre, le chiasma et la portion proximale du tractus optique sont le siège de lésions dégénératives, et de graves phénomènes de chromatolyse sont visibles au niveau de la corne médullaire et du noyau rouge. Les mêmes expériences faites avec le mélange racémique font apparaître des lésions semblables à des doses inférieures.

De telles expériences n'ont pas d'incidence pratique puisque, même au début, les doses utilisées chez l'homme n'ont jamais dépassé 100 mg/kg/jour.

b) Chez l'homme : Les accidents oculaires imputables à l'EMB, observés chez l'homme et décrits au cours des années sont de trois ordres :

- Névrite rétro-bulbaire,
- Névrite juxta-bulbaire ou papillite,
- Modifications de l'électro-rétinogramme.

Nous les étudierons successivement.

. Névrite rétro-bulbaire

C'est l'accident le plus fréquent.

° Sa pathogénie est encore inconnue.

Elle est due à une intoxication du nerf optique d'origine médicamenteuse.

Il est probable que le pouvoir chélateur de l'EMB vis-à-vis du cuivre et du zinc contenus dans l'appareil oculaire y joue un rôle important.

Une malade de VON PAHLITZCH et TIBURTUS (25) étant morte d'affection intercurrente, on a pu faire l'examen anatomo-pathologi-

que du nerf optique atteint.

Les fibres du nerf optique étaient le siège d'un oedème diffus et isolé.

Ceci explique le caractère régressif de l'affection mais n'apporte aucun élément d'ordre pathogénique.

° Aspect clinique

LEIBOLD (6) a décrit 2 formes de névrites optiques par EMB.

Une forme périaxiale dont l'existence est contestée et dont nous ne parlerons pas.

Une forme axiale avec des doses égales ou inférieures aux doses communément admises que nous décrirons.

La névrite rétro-bulbaire de l'EMB est essentiellement une névrite centrale.

Elle apparaît de façon progressive avec un délai moyen d'environ 300 jours de traitement. Les délais extrêmes étant de 60 et 587 jours.

Elle est souvent bilatérale.

Elle est caractérisée par des signes subjectifs,
des signes fonctionnels,
parfois des signes objectifs.

. les signes subjectifs : il s'agit avant tout d'une gêne dans la vision de près qui alerte le malade. C'est le premier signe en date.

La chute de l'acuité visuelle globale apparaît beaucoup plus tardivement,
elle est alors très marquée.

. les signes fonctionnels : *L'étude du champ visuel est capitale*
elle - elle objective l'existence
d'un scotome qui peut être de deux types :

soit purement central, comme dans la plupart des névrites
médicamenteuses qui sont à déficit
central pur (hormis la quinine),
soit centro-coecal.

Il englobe alors la tâche de Mariotte et le point de fixation

en dessinant un ovale à grand axe allongé.

C'est le scotome de l'intoxication alcool-tabagique.

La périphérie du champ visuel est constamment normale. Les moyens d'étude des plus simples de ce scotome sont :

les cartons de Haïtz,

les cartons d'Amsler qui permettent d'avoir un élément de comparaison évolutif.

et le périmètre de Goldmann qui lui aussi laisse un document.

l'étude de la vision des couleurs n'est pas moins importante.

La dyschromatopsie est constante et spécifique de l'atteinte du nerf optique au début.

Elle apparaît avant le scotome.

Elle est probablement le premier signe de la maladie mais les malades ne s'en aperçoivent pas.

C'est une dyschromatopsie d'axe vert-rouge à type de deutéranopie.

les signes objectifs : Ils sont visualisés par l'ophtalmoscopie.

Ils sont rares et quand ils existent ils sont tardifs. Il n'existe pas en principe d'altération de la papille. A un stade avancé cependant peut apparaître une pâleur papillaire débutant dans le secteur temporal puisqu'il s'agit d'une atteinte élective du faisceau maculaire.

Lorsque la pâleur papillaire est constituée, elle ne régresse jamais.

En résumé, la névrite rétro-bulbaire de l'EMB ressemble à s'y méprendre à la plupart des autres névrites typiques d'origine exogène.

Chute de l'acuité visuelle avec en premier lieu difficulté à la lecture,

Scotome central pur ou scotome centro-coecal,

Champ visuel périphérique conservé,

*Dyschromatopsie à type de deutéranopie,
Fond d'oeil normal.*

On conçoit qu'il est nécessaire d'éliminer par un examen fait avant traitement :

- . l'éventualité d'une autre cause telle que l'alcool ou le tabac,
- . une dyschromatopsie congénitale dont on sait qu'elle est fréquente,
- . une névrite optique d'autre origine, en particulier le diabète.

Le scotome du diabète est en effet très proche dans sa morphologie du scotome alcool-tabagique et donc du scotome de l'EMB lorsqu'il prend cet aspect.

Mais ses limites sont moins nettes.

Il est atypique et empiète plus facilement sur la périphérie.

Un rétrécissement concentrique du champ visuel lui est fréquemment associé.

Enfin, la névrite rétro-bulbaire du diabète est rare et sa rétrocession est exceptionnelle.

° Evolution

Au contraire, l'évolution de la névrite optique par EMB est constamment favorable après suppression du toxique.

La récupération est totale dans des délais variants de 1 à 7 mois.

L'acuité visuelle remonte progressivement jusqu'à son retour à l'état antérieur, en même temps que s'efface le scotome central.

Lorsque le scotome est coeco-central, son évolution est celle de tous les scotomes de ce type. C'est-à-dire qu'apparaissent tout d'abord entre la tâche aveugle et le point de fixation des zones dites de moindre perception, puis le centre se dégage, permettant la récupération d'une acuité visuelle correcte. Enfin, la tâche de Mariotte reprend ses contours normaux.

La dyschromatopsie disparaît en dernier.

. Papillite

Les papillites sont plus rares.

La première décrite le fut par CARR et HENDIND (5) et ils n'eurent qu'un seul cas de papillite sur 8 malades ayant fait une maladie oculaire.

Sur les 14 cas présentés par BOUZAS (4), 3 sont des papillites, enfin G. PESME-ROCHET (28) en rapporte deux cas sur trois cas observés.

Rien dans ces observations n'explique que l'atteinte soit plutôt juxta-bulbaire.

La papillite de l'EMB survient semble-t-il plus précocément que la névrite rétro-bulbaire. Aucun des cas relevés dans la littérature ne dépasse trois mois de délai maximum quoique BOUZAS reste assez imprécis sur ce sujet.

° Aspect clinique

Elle présente les caractéristiques de toutes les papillites moins le cortège de signes fonctionnels signant l'atteinte aiguë.

L'examen révèle une chute importante de l'acuité visuelle.

Le champ visuel est, là encore, respecté dans sa périphérie.

L'élargissement de la tâche de Mariotte est constant. Elle s'étale en pentes douces.

Le scotome est rarement central.

CARR et HENKIND décrivent un scotome sus-maculaire au stade de début, puis l'apparition de plusieurs scotomes para-centraux.

Le 1er malade de G. PESME-ROCHET avait un scotome para-central sus-maculaire d'un côté et un simple élargissement de la tâche de Mariotte de l'autre côté.

Son deuxième malade, par contre, avait un scotome coeco-central bicéphale à droite et un scotome central pour le III/1 à gauche.

Quant à BOUZAS, il ne fait que citer les névrites juxta-bulbaires sans détailler ses observations.

Le polymorphisme du scotome s'explique par le fait que, comme dans toutes les papillites, l'atteinte n'est probablement pas strictement localisée à la portion intra-oculaire du nerf optique

mais que le reste du nerf, au moins dans sa portion voisine, participe au processus.

La vision des couleurs est constamment perturbée.

Elle est là encore le premier signe en date mais ne gêne pas les malades qui ne s'en aperçoivent pas.

Il existe une dyschromatopsie d'axe vert-rouge à type de deutéranopie.

C'est l'examen du fond d'oeil qui signe le diagnostic.

La papille est rouge, hyperhémie. Ses bords sont flous mais non saillants. L'image ophtalmoscopique est imprécise. L'entonnoir des vaisseaux est caché par un brouillard plus ou moins opaque.

Les observations de G. PESME-ROCHET sont celles de papillites simples. CARR et HENKIND, par contre décrivent une papillite hémorragique. Cela tient sans doute au fait que les doses d'EMB étaient plus fortes et que le produit utilisé était le mélange racémique.

En résumé, on peut schématiser la papillite de l'EMB de la façon suivante :

- chute de l'acuité visuelle,
- élargissement de la tâche de Mariotte avec scotome polymorphe mais rarement central,
- dyschromatopsie à type de deutéranopie.
- papilles hyperhémées, nuageuses, à bord flous mais non saillants.

° L'évolution

Son évolution est constamment régressive après suppression du produit.

La récupération est totale en quelques mois. 1 mois pour CARR et HENKIND, 1 mois et demi à 130 jours pour G. PESME-ROCHET.

L'aspect ophtalmoscopique est le premier à se modifier. La papille redevient nette. L'hyperhémie disparaît plus tardivement.

Le ou les scotomes se fractionnent puis disparaissent.

La tâche de Mariotte reprend sa forme habituelle.
L'acuité visuelle progresse parallèlement.
La dyschromatopsie disparaît en dernier.

. Les Modifications de l'Electro-Rétinogramme (E.R.G.)

En 1969, un japonais, TAMAI (33) publie une étude sur l'ERG des sujets présentant des troubles visuels dus à l'EMB. Cette notion était absolument neuve car, lorsqu'il y a seulement maladie du nerf optique, l'ERG est habituellement normal, ou s'il est altéré, il s'agit d'altérations minimes difficiles à interpréter.

Il fallait donc supposer que l'EMB pouvait aussi provoquer une maladie de la rétine. C'est ce que TAMAI essaie de démontrer en exposant ses observations.

... la première observation concerne un homme atteint de troubles visuels sévères rapportés à l'EMB.

7 mois après l'arrêt du traitement persiste un scotome central pour le blanc et une atrophie papillaire bilatérale. L'ERG fait à ce moment là avec les caractéristiques suivantes :
rétine adaptée à l'obscurité,
éclair unique de 2 joules Xenon,
durée du stimulus : 10 secondes.

est de type sub-normal, c'est-à-dire que l'amplitude de a et b est diminuée.

Les potentiels oscillatoires, ou onde e, sont absents.

Le temps de latence et de culmination des ondes a et b est normal.

Tous les autres ERG pratiqués ensuite ne montrent pas de modification du tracé.

Le dernier fait avec un éclair de 80 joules et une lumière monochromatique de brève fréquence au voisinage de 600 Å, soit dans les jaunes oranges est du même type. TAMAI note en plus une double déflexion négative de l'onde a.

... La deuxième observation est celle d'une femme qui se plaignait de baisse transitoire de l'acuité visuelle.

sans atteinte du champ visuel central,
sans trouble de la vision des couleurs.

Au moment où l'on fait l'ERG, l'acuité visuelle est redevenue normale.

Cet ERG ne montre qu'une nette diminution des potentiels oscillatoires pour l'oeil gauche.

a et b sont d'amplitude normale.

4 mois après l'arrêt du traitement par EMB, le tracé est identique.

En lumière monochromatique, dans les grandes longueurs d'onde (600 Å), TAMAI constate une triple déflexion négative de l'onde a et ceci pour les 2 yeux.

Il en conclut qu'on ne peut éliminer la possibilité d'une atteinte rétinienne au cours de l'intoxication par EMB.

En fait, ses observations de même que ses conclusions sont discutables.

Dans la première observation, le malade présente une atrophie papillaire bilatérale, ce qui indique une découverte de la névrite rétro-bulbaire à un stade tardif. Or, on sait que l'atrophie papillaire s'accompagne d'un ERG de faible amplitude et ne comportant pas d'ondes e.

Par ailleurs, l'existence des ondes e est fonction de l'intensité lumineuse, nous la connaissons, elle est de 2 joules xénon, mais elle est aussi fonction de la vitesse de déroulement de la bande dont TAMAI ne parle pas.

Quant à la double déflexion négative de l'onde a obtenue avec une lumière monochromatique et dans les grandes longueurs d'ondes (600 Å), si la rétine est adaptée à l'obscurité, ce que nous ignorons, elle est habituelle au début et à la fin de l'enregistrement.

L'absence des petites ondes e ou potentiels oscillatoires est plus significative dans ce dernier cas car, on le sait, elles apparaissent d'autant plus nettes qu'on se rapproche du rouge. Pour SOLE et ALFIERI (20), les potentiels oscillatoires sont la traduction du système photopique et le reflet de récepteurs chromatiques multiples dans le cadre d'une théorie trichroma-

tique. L'absence d'ondes e serait donc le premier signe de la lésion des cônes.

PERDRIEL (20) est plus nuancé quant à l'interprétation de ces potentiels oscillatoires et déclare que "ce sont des expressions d'un potentiel ou de potentiels qui semblent être photopiques".

Quoiqu'il en soit, cette absence d'onde e, dans la première observation de TAMAI, est difficilement interprétable. Il nous manque un élément essentiel qui est la vitesse de passage de la bande.

Par ailleurs, le sujet présente, sinon une lésion maculaire anatomique, un scotome central pour le blanc et une atrophie papillaire incontestable qui suffirait à expliquer les modifications de l'ERG.

La deuxième observation est encore plus discutable.

La diminution des potentiels oscillatoires pour l'oeil gauche n'a pas de valeur diagnostique, seule l'absence de ces potentiels, toutes conditions requises, est pathologique.

Quant à la triple déflexion négative de l'onde a, on ne sait comment l'interpréter. TAMAI, lui-même, considère qu'elle peut être normale.

Ses conclusions, à partir de cette deuxième observation, sont d'ailleurs très prudentes. Il conseille simplement de répéter les ERG pendant un temps suffisamment long.

En définitive,
.....

rien dans ces observations n'indique qu'il y ait atteinte rétinienne au cours d'une intoxication par EMB.

La névrite optique rétro-bulbaire suffit à expliquer un ERG du type sub-normal et ne comportant pas d'onde e, en particulier si elle est au stade d'atrophie optique (J.J. BERTRAND) (20).

Lors d'une papillite, l'ERG est par contre ample, hyperactif dans tous ses éléments, sans qu'il existe de lésions rétiniennes associées.

Les modifications rapportées par TAMAI sont donc vraisemblablement imputables à l'affection des voies optiques et non à une atteinte rétinienne de même origine.

SOLE, MOLINA et ROUHER (32) se sont penchés sur ce problème. Ils ont pratiqué systématiquement chez 28 malades traités par EMB une électrorétinographie statique et dynamique et ce, tous les mois pendant au moins 18 mois.

Les tracés obtenus furent tous normaux ou identiques au tracé initial, mais aucun de ces malades n'a présenté d'intoxication oculaires même minime.

En conclusion,

la toxicité de l'EMB n'est pas un leurre.

La manifestation la plus fréquente est, de toute évidence, la névrite rétro-bulbaire centrale par atteinte du faisceau maculaire.

La papillite vient en deuxième lieu, elle est beaucoup plus rare.

Les modifications de l'ERG ne semblent pas constituer une entité mais, au contraire, s'intégrer dans la maladie du nerf optique. Leur preuve n'est d'ailleurs pas encore faite, car les modifications minimales de l'ERG sont difficiles à interpréter quand on sait que l'enregistrement est variable d'un sujet à l'autre et même d'une heure à l'autre chez le même sujet.

Cependant, toutes les publications récentes, s'accordent pour conclure qu'aux doses actuellement utilisées, l'EMB peut être employé sans danger.

Les accidents sont, en effet, devenus rares et leur fréquence ne dépasse pas 1 %. Mais quand on sait que la seule suppression de l'EMB amène leur régression complète et définitive, il serait criminel de les négliger.

C'est dire la nécessité d'examens réguliers et systématiques de la fonction visuelle chez tous les sujets soumis au traitement par EMB, qu'ils soient ou non porteurs d'une tare prédisposante.

.....
4. Examen ophtalmoscopique :
.....

La surveillance ophtalmologique d'un malade traité par EMB est une règle admise par tous.

Elle doit comporter :

a) un examen initial avant traitement

indispensable pour apprécier la stabilité ou la détérioration des fonctions visuelles, afin d'éliminer :

- une dyschromatopsie congénitale ou d'autres causes,
- une papille pâle constitutionnelle,
- une névrite rétro-bulbaire d'origine exogène chez ces malades tuberculeux qui sont souvent des alcooliques chroniques et de grands fumeurs,
- une atteinte du nerf optique d'origine diabétique, mais le cas est rare.

On sait, aujourd'hui, que l'alcoolisme chronique, le tabagisme, le diabète ne sont pas des contre-indications au traitement par EMB. Ils constituent tout au plus un terrain particulièrement vulnérable et obligent donc à une surveillance plus étroite.

b) les examens devront être répétés

Tous les trois mois environ, c'est la fréquence la plus communément admise, et ce, pendant toute la durée du traitement.

Plus souvent, à 8 ou 15 jours d'intervalle dès l'apparition de troubles visuels.

c) Protocole de l'examen

De nombreux schémas d'examen ont été proposés, certains très complets difficiles à pratiquer par n'importe quel ophtalmologiste normalement équipé.

En fait, il doit être simple et comporter systématiquement :

o Des examens cliniques de routine

- . mesure de l'acuité visuelle à l'échelle de Monnoyer et en vision de près. Car nous l'avons vu, le signe le plus précoce est la difficulté à la lecture.
- . examen ophtalmoscopique à la recherche d'un aspect de papillite
ou de l'apparition d'une pâleur papillaire débutant en temporal bien qu'elle soit tardive et donc précédée de signes fonctionnels importants.

o Une étude du champ visuel

périphérique avec le périmètre de Goldmann
central avec les cartons de Haitz dont le maniement est facile, ou le goldmann qui laisse un document.

o Une étude de la vision des couleurs

aux tables pseudo-isochromatiques d'Ishihara dont la lecture est simple, facile, et rapide. Toutefois elles ne permettent pas d'apprécier la gravité de la dyschromatopsie, ni son type.

Il faut donc, au moindre doute, explorer la vision des couleurs au Farnsworth 100 Hue pour définir le type de dyschromatopsie et conserver un document.

Ces quelques examens faciles à réaliser suffisent au dépistage d'une intoxication du nerf optique.

Il est évident qu'un examen oculaire complet, prise du tonus oculaire, examen biomicroscopique etc..., doit être fait pour éliminer certaines étiologies.

L'évolution de la maladie peut être jugée par ces mêmes examens.

Il serait, cependant, intéressant, lorsqu'on constate une intoxication oculaire, de compléter cette série d'examens en y ajoutant :

- a) un ERG, ne serait-ce que pour résoudre le problème posé par les japonais (33),
- b) un enregistrement des potentiels évoqués visuels dont la pratique n'est pas encore répandue car l'appareil reste coûteux, mais qui précise le degré d'atteinte du nerf optique.
De plus, il donne un argument diagnostique puisque, dans la névrite axiale où l'atteinte est strictement localisée au faisceau maculaire, et c'est le cas de la névrite due à l'EMB, les réponses occipitales sont normales ou peu modifiées.
- c) un champ visuel à l'acui-campimètre de Jayle qui étudie de façon plus précise le champ visuel central.

Certains utilisent encore d'autres tests telle que la mesure de l'acuité visuelle dynamique pratiquée par la Clinique de Bordeaux et qui donneraient des renseignements plus précis au décours de la maladie (35) (28).

En fait, quels que soient les moyens ou les appareils utilisés, la surveillance d'un traitement par EMB doit comporter :

- la surveillance de l'Acuité visuelle,
- du champ visuel, en particulier central,
- de la vision des couleurs,
- du fond d'oeil.

Il est nécessaire de faire un examen initial avant ou au tout début du traitement et de répéter ensuite ces examens à intervalles réguliers, ni trop rapprochés car une telle surveillance demande du temps, ni trop espacés pour ne pas laisser s'aggraver une maladie dont la thérapeutique est simple et le pronostic favorable.

-:-:-:-

v. OBSERVATIONS

..... :
A - CHOIX des MALADES, ASSOCIATIONS, POSOLOGIE :
..... :

L'EMB fut introduit à la Clinique Pneumo-Phtisiologique d'Angers à partir d'octobre 1967. Son expérience a fait l'objet de nombreuses publications dont le travail de CORRE (7) sur la place de l'EMB dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune.

Il fut tout d'abord utilisé dans le traitement des tuberculoses pulmonaires invétérées, puis son emploi fut étendu aux rechutes de tuberculoses pulmonaires et aux tuberculoses de première atteinte.

Tous les malades de CORRE furent traités d'emblée par l'EMB, sauf 27 tuberculoses de première atteinte qui furent soumises à un relai thérapeutique par l' EMB.

Au début, l'EMB fut associé aux drogues conventionnelles.

A partir d'avril 1968, la pharmacie de l'Hôpital d'Angers et les laboratoires LILLY purent fournir presque régulièrement la CM qui lui fut alors associée préférentiellement. C'était aussi un nouvel antibiotique et des études faites par DONOMAE, DOSTER et ORGANICK avaient démontré que l'association EMB-CM améliorerait le taux des négativations bactériologiques (23).

En juillet-août 1968, l'AMP fit son apparition. La Clinique Phtisiologique d'Angers fut alors tentée d'associer ces trois nouvelles drogues.

Un travail fut présenté par M.F. LEROUX à propos de 37 malades soumis à cette triple association (15).

Quelque soit l'association, l'EMB fut administré par voie orale suivant les normes classiques, en une seule prise matinale, à la dose de 15 à 25 mg/kg/jour.

Pour la plupart, le traitement fut exactement de 20 mg/kg/jour pendant 90 jours, puis de 15 Mg ensuite.

Tous les malades furent traités au départ en cours d'hospitalisation pour que la surveillance du traitement soit correcte.

.....
B - SURVEILLANCE OPHTALMOLOGIQUE :
.....

Tous les sujets pouvant bénéficier de cette nouvelle thérapeutique nous furent adressés.

Au 1er septembre 1971, nous totalisons 254 dossiers de malades suivis pour traitement par EMB.

Chacun de ces malades a été soumis à un examen initial comportant :

- Mesure de l'acuité visuelle à l'échelle de Monnoyer et à l'échelle de Parinaud chez les malades d'âge moyen.
- Etude de la vision des couleurs,
 - . aux planches d'Ishihara,
 - . complétée par un Farnsworth 100 Hue lorsque la lecture du test d'Ishihara n'était pas satisfaisante.
- Mesure du champ visuel,
 - . au périmètre de Goldmann,
 - . et recherche d'un scotome central aux cartons de Haitz.
- Examen du fond d'oeil après dilatation (moyennant les précautions d'usage),

- un électro-rétinogramme a été pratiqué dans quelques cas seulement.

L'examen a été renouvelé tous les mois au début, tous les 2 ou 3 mois ensuite.

D'emblée, nous éliminerons de notre statistique :

- un malade atteint de névrite rétro-bulbaire éthylique,
- 6 dyschromatopsiques constitutionnels,
- une malade dont la surveillance a été imparfaite du fait d'une impotence fonctionnelle très importante,
- enfin, tous ceux qui, pour des raisons diverses, n'ont pas été suivis suffisamment longtemps.

Par contre, sont compris dans cette statistique :

- un tabagique sans atteinte oculaire et dont les examens ont toujours été normaux,
- un diabétique qui présentait une rétinopathie typique avec microanévrismes, hémorragies punctiformes et exsudats,
- 4 malades présentant une pâleur papillaire, constante, jamais modifiée, sans aucun trouble fonctionnel.
- un malade qui présentait un rétrécissement périphérique non systématisé du champ visuel.

164 malades ont pu être suivis régulièrement,
22 de trois à six mois,
42 de 6 mois à 1 an,
82 de 1 an à 18 mois,
18 pendant plus de 2 ans.

Deux seulement de ces malades ont présenté des troubles oculaires. Tous deux étaient atteints de tuberculose pulmonaire invétérée. Le régime thérapeutique associait chez l'un et l'autre AMP - CM - EMB.

De ce fait, l'étude des fonctions hépatiques et rénales a été faite tous les mois.

Chacun de nos 2 malades a développé une insuffisance rénale induite par la CM.

Nous détaillerons ici leurs observations.

.....
C - LES OBSERVATIONS
.....

1ère observation : MO... Henry, 70 ans

- a) Observation pneumo-phtisiologique : Malade âgé de 70 ans, atteint de tuberculose pulmonaire évoluant depuis 13 ans. Le traitement a été suivi très irrégulièrement. La tuberculose est richement bacillifère. La radiographie montre une volumineuse caverne de l'apex gauche et des lésions cicatricielles bilatérales. L'état général est très altéré. L'examen clinique est riche en signes évocateurs. La V.S. est de 30 à la 1ère heure et 70 à la 2e heure témoignant d'un processus évolutif.

On conclut à la reprise évolutive d'une tuberculose pulmonaire ancienne.

- En octobre 1969, on décide d'instituer le traitement suivant :
- AMP 600 mg/jour,
 - CM 1g/jour,
 - EMB 4 comprimés à 250 mg, soit 22 mg/kg/jour.
- Un bilan hépatique fait à ce moment-là est normal.
- Le bilan rénal est par contre perturbé.
- . urée à 0,30 g/l,
 - . hématurie microscopique avec 5 200 H/mm,
 - . Clearance à la créatinine 87
- donc inférieure à la normale.

On juge l'atteinte rénale suffisamment discrète pour permettre l'emploi de la CM.

- En décembre 1969

.....
Soit après deux mois de traitement,

L'état général reste médiocre,

Les bascilloscopies sont positives,

La radiographie de contrôle montre une importante diminution du volume de la cavité.

Le bilan rénal est catastrophique :

. urée 1,07 g/l,

. compte d'addis : 1 200 H/mn

2 400 L/mn

. créatinémie : 39 mg/l donc franchement élevée,

. clearance à la créatinine : 11 ml/mn.

La néphropathie est indiscutable.

La CM est arrêtée et remplacée par Rimifon 300 mg/jour.

- En janvier 1970

.....
Soit après quatre mois de traitement.

L'état général est satisfaisant. La prise de Poids est régulière.

Les signes cliniques se sont amendés.

La bacilloscopie est négative.

La radiographie montre à nouveau une diminution du volume de la lésion.

Le bilan rénal est meilleur :

. urée : 0,60 g/l,

. compte d'addis normal

. créatinémie : 11 mg/l encore un peu élevée

. clearance à la créatinine : 41 ml/mn.

Le traitement est poursuivi :

. INH 300 mg/jour

. AMP 600 mg/jour

. EMB - 2 comprimés 1/2 à 400 mg, soit de 20 à 21 mg/kg/jour, après 90 jours de traitement.

- Les examens ultérieurs sont satisfaisants sur le plan pulmonaire.

Les fonctions rénales continuent à s'améliorer sans jamais complètement se normaliser :

- . l'urée oscille autour de 0,40 g/l,
- . la créatinémie persiste un peu augmentée (10 mg/l),
- . la clearance à la créatinine ne dépasse pas 55 ml/mn.

- En mai 1970
.....

Le malade se plaint de troubles visuels, en particulier gêne à la lecture.

L'EMB est arrêté.

L'association AMP - INH est continuée.

La maladie pulmonaire continuera désormais à évoluer favorablement.

- b) Observation ophtalmologique : Début octobre 1969, un bilan oculaire est pratiqué avant la mise en route du traitement.

- . Acuité visuelle : OD = 6/10 avec correction
OG = 9/10 avec correction

Lit P 2 à l'échelle de Parinaud avec une correction de presbytie.

- . Vision des couleurs normale au test d'Ishihara
- . Champ visuel périphérique et central normal
- . De discrètes opacités cristalliniennes n'empêchent pas l'examen du fond d'oeil qui est normal.

- En décembre 1969, au moment où apparaît l'intoxication rénale, le bilan oculaire est inchangé et le restera jusqu'en mai 1970.

- En mai 1970, soit 7 mois après le début du traitement par EMB, le malade se plaint de difficultés à la lecture.

- . L'acuité visuelle mesurée à l'échelle de Monnoyer est de :

- OD = 1/10 inaméliorable,

- OD = 2/10 inaméliorable,

- Lit P 6 à l'échelle de Parinaud.

- . Le test d'Ishihara est ininterprétable,
 - . L'acuité visuelle ne permet pas de faire un Farnsworth,
 - . Le champ visuel étudié en mésopique à l'acucampimètre de Jayle objective un scotome central unilatéral siégeant à droite.

Le relevé du Goldmann montre une périphérie normale.

Malgré l'impossibilité de classer la dyschromatopsie, on décide d'arrêter l'EMB.

- Jusqu'au début de septembre, les troubles oculaires persistent inchangés.

Un ERG est pratiqué pendant cette période et ne montre aucune anomalie même minime.

- En septembre 1970, soit 4 mois après le début de l'intoxication,

- . l'acuité visuelle est de 3/10 à droite avec correction
7/10 à gauche

- . le test d'Ishihara est toujours perturbé
 - . on pratique un Farnsworth 100 Hue qui montre un axe de deutéranopie net à droite. A gauche, le trouble est moins systématisé, la dyschromatopsie au vert est franche, l'axe de deutéranopie est à peine ébauché.
 - . le champ visuel montre la persistance du scotome central aux cartons de Haitz.

- Le champ visuel périphérique est normal,

- . l'examen du fond d'oeil est inchangé.

O. D.

47 bis

Nom... Monsieur M. ... Henri

Age... 70 ans

Date..... 17 Septembre 1970

85	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	
64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	

Epreuve :

Révision :

Contre-épreuve :

TEMPS

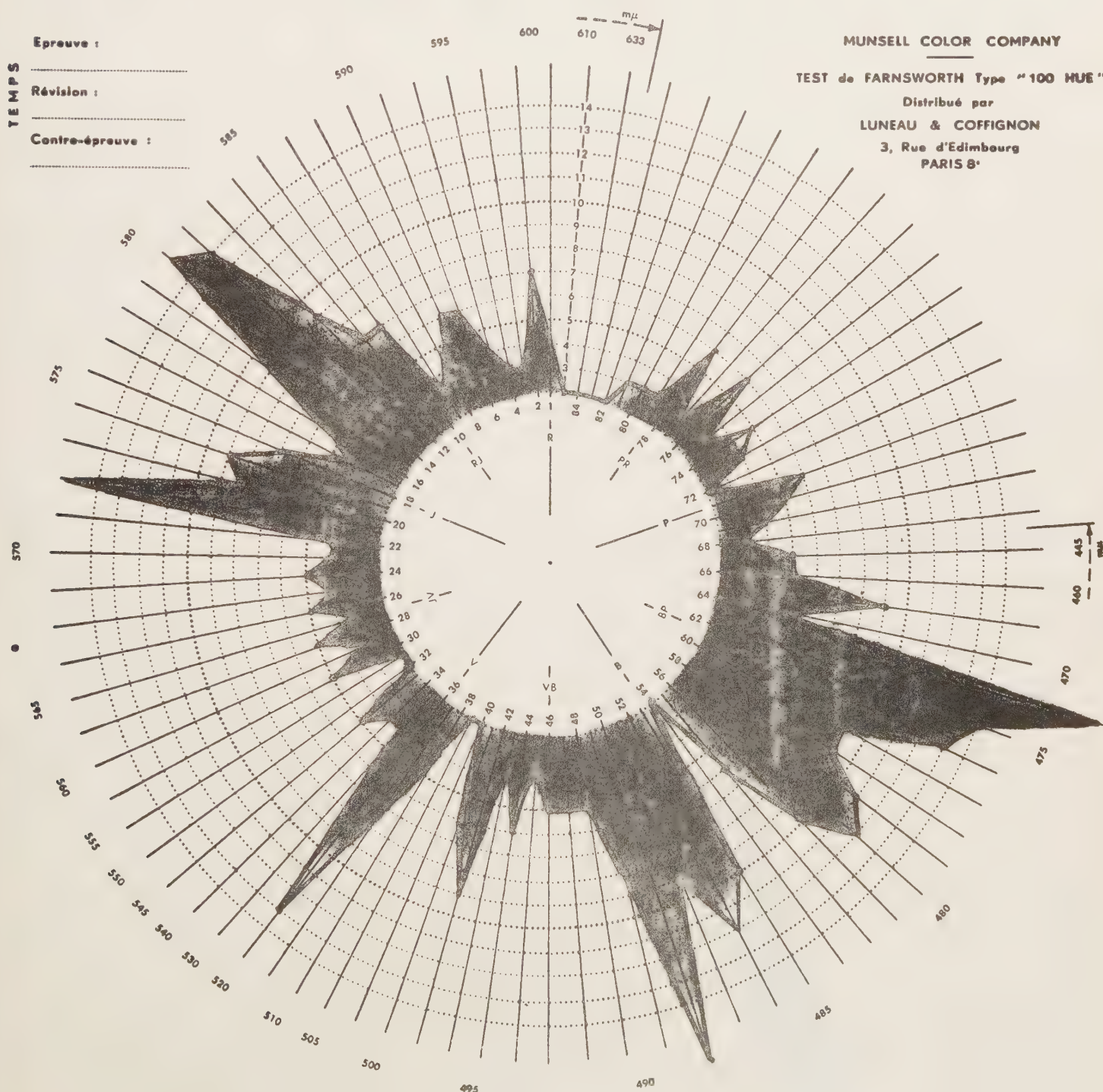
MUNSELL COLOR COMPANY

TEST de FARNSWORTH Type "100 HUE"

Distribué par

LUNEAU & COFFIGNON

3, Rue d'Edimbourg
PARIS 8^e

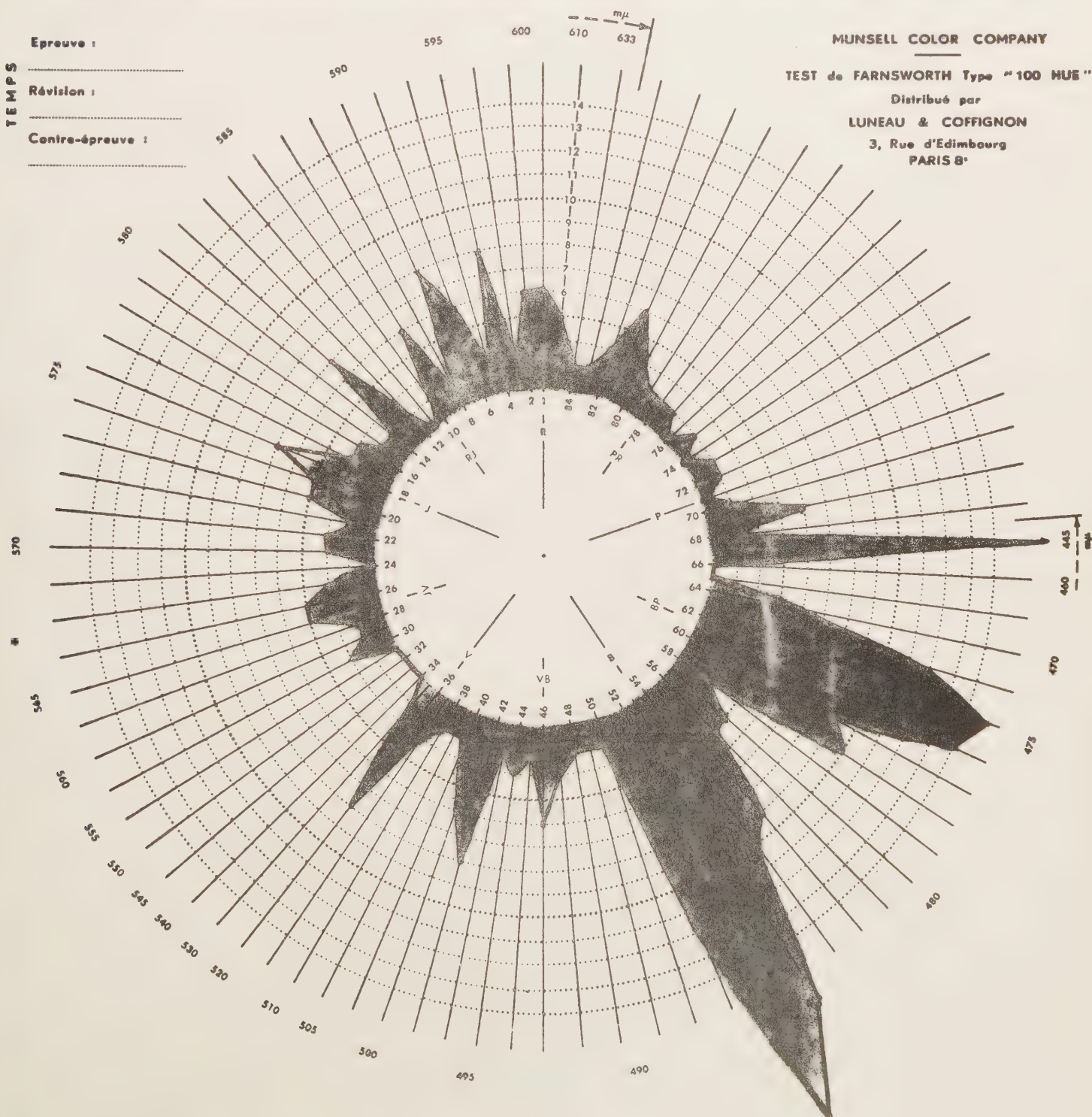


Date..... 17 Septembre 1970

85	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	
64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	

Contre-épreuve :

**3, Rue d'Edimbourg
PARIS 8^e**



Les examens suivants objectivent l'amélioration persistante. L'acuité visuelle continue à progresser. La vision des couleurs se modifie, la deutéranopie évolue vers une tritanopie.

Le scotome central persiste à droite.

Le champ visuel gauche reste inchangé. La périphérie des champs visuels n'est jamais altérée.

- 6 mois après le début des troubles oculaires,
 - . l'acuité visuelle est de 6/10 à droite,
9/10 à gauche avec corrections,
 - . le malade lit à nouveau P 2
 - . le scotome central disparaît
 - . la tritanopie s'atténue
 - . les opacités cristalliniennes n'ont pas évolué
 - . le fond d'oeil est toujours normal et les papilles bien colorées
 - . la dyschromatopsie régressera plus tardivement.

Au total, nous avons observé un accident oculaire survenu au 7e mois de traitement chez un malade porteur d'une insuffisance rénale aggravée par la CM et en voie de régression.

Cet accident est caractérisé par :

- . des signes subjectifs : difficulté à la lecture,
- . des signes fonctionnels : chute de l'acuité visuelle,
troubles de la vision des couleurs à
type de deutéranopie,
scotome central unilatéral,
champ visuel périphérique normal.

Il s'agit donc d'une névrite rétro-bulbaire centrale dont le mode évolutif est le suivant :

- . Guérison complète 7 mois après l'arrêt du traitement par EMB.
- . Remontée progressive de l'acuité visuelle et disparition du scotome central.
- . La dyschromatopsie disparaît en dernier.

2e OBSERVATION : FO... Blanche, 60 ans

Cette observation est comparable à la première.

a) Observation Pneumo-Phtisiologique : Malade de 60 ans, atteinte d'une tuberculose pulmonaire évoluant depuis 10 ans.

Le traitement a été irrégulièrement suivi

- En Janvier 1970
.....

La malade est très dénutrie

La tuberculose est bacillifère

La radiographie objective des lésions de tuberculose évolutive particulièrement étendue du côté droit.

L'INH pris seul depuis longtemps est arrêté

Le bilan oculaire est normal

Le bilan hépatique aussi,

Le bilan rénal donne les résultats suivants :

. Urée : 0,14 g/l

. Compte d'addis normal

. Créatinémie normale à 3 mg/l

. Clearance à la Créatinine normale à 140 ml/mn.

La malade est soumise à la triple association

AMP 600 mg/jour

CM 1 g/jour

EMB 20 mg/kg/jour

- En mars 1970
.....

L'état général s'améliore

La radiographie montre un début de nettoyage des lésions.

Le bilan rénal est alarmant :

. Urée : 0,68 g/l

. Compte d'addis 2780 H/mn

10550 L/mn

- . Créatinémie élevée à 29 mg/ml
 - . Clearance à la créatinine très abaissée à 15 ml/mn
- L'arrêt de la CM s'impose.
- Le traitement est poursuivi avec AMP - EMB - INH 300 mg/jour

- En avril 1970

.....

Les progrès contre la maladie pulmonaire sont moins spectaculaires, mais existent.

La néphropathie s'atténue.

- . L'urée n'est plus que de 0,40 g/l.
- . Le compte d'addis s'est normalisé.
- . La créatinémie a diminué à 19 mg/l.
- . La clearance à la créatinine est à 24 ml/mn.

L'antibiogramme montre une résistance du bacille vis-à-vis de l'INH. On le remplace par du BPAS.

Désormais, la tuberculose évolue favorablement.

- En août 1970

.....

L'amélioration clinique et radiologique est très satisfaisante. La fonction rénale s'est améliorée.

- . L'urée oscille entre 0,25 et 0,30 g/l.
- . La créatinémie continue à diminuer, mais elle est encore de 13 mg/l.
- . La clearance à la créatinine reste basse, 35 ml/mn.

Une biopsie rénale est pratiquée, qui montre un gonflement spumeux du cytoplasme du tubes contournés proximaux.

- En octobre 1970

.....

Surviennent les troubles oculaires.

L'EMB est arrêté et non remplacé.

La tuberculose continuera désormais à évoluer favorablement.

b) Observation ophtalmologique : Un bilan oculaire est pratiqué au tout début du traitement.

- . Acuité visuelle OD = OG = 10/10.
- . Vision des couleurs normale aux planches d'Ishihara.
- . Champ visuel périphérique et central normal.
- . L'examen du fond d'oeil objective une angiosclérose discrète.

- En mars et avril 1970,
.....

Alors que survient la néphropathie,

Le bilan oculaire est inchangé.

- En octobre 1970,
.....

Soit 10 mois après le début du traitement, et 7 mois après le début de l'insuffisance rénale, apparaissent les premiers troubles oculaires.

La malade se plaint d'une gêne dans la vision de près.

L'acuité visuelle n'est plus que de 5/10 à droite inaméliorable.

Elle est encore de 9/10 à gauche.

La vision des couleurs est perturbée au test d'Ishihara.

Le Farnsworth 100 Hue montre une deutéranopie franche à gauche.

A droite, le diagramme est ininterprétable.

L'examen du champ visuel central aux cartons de Hertz objective un scotome central bilatéral absolu.

La périphérie du champ visuel est normale.

Nom..... Madame F. ... Blanche

Age... 60 ans

Date..... 9 Octobre 1970

85	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	
64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	

Epreuve :

Révision :

Contre-épreuve :

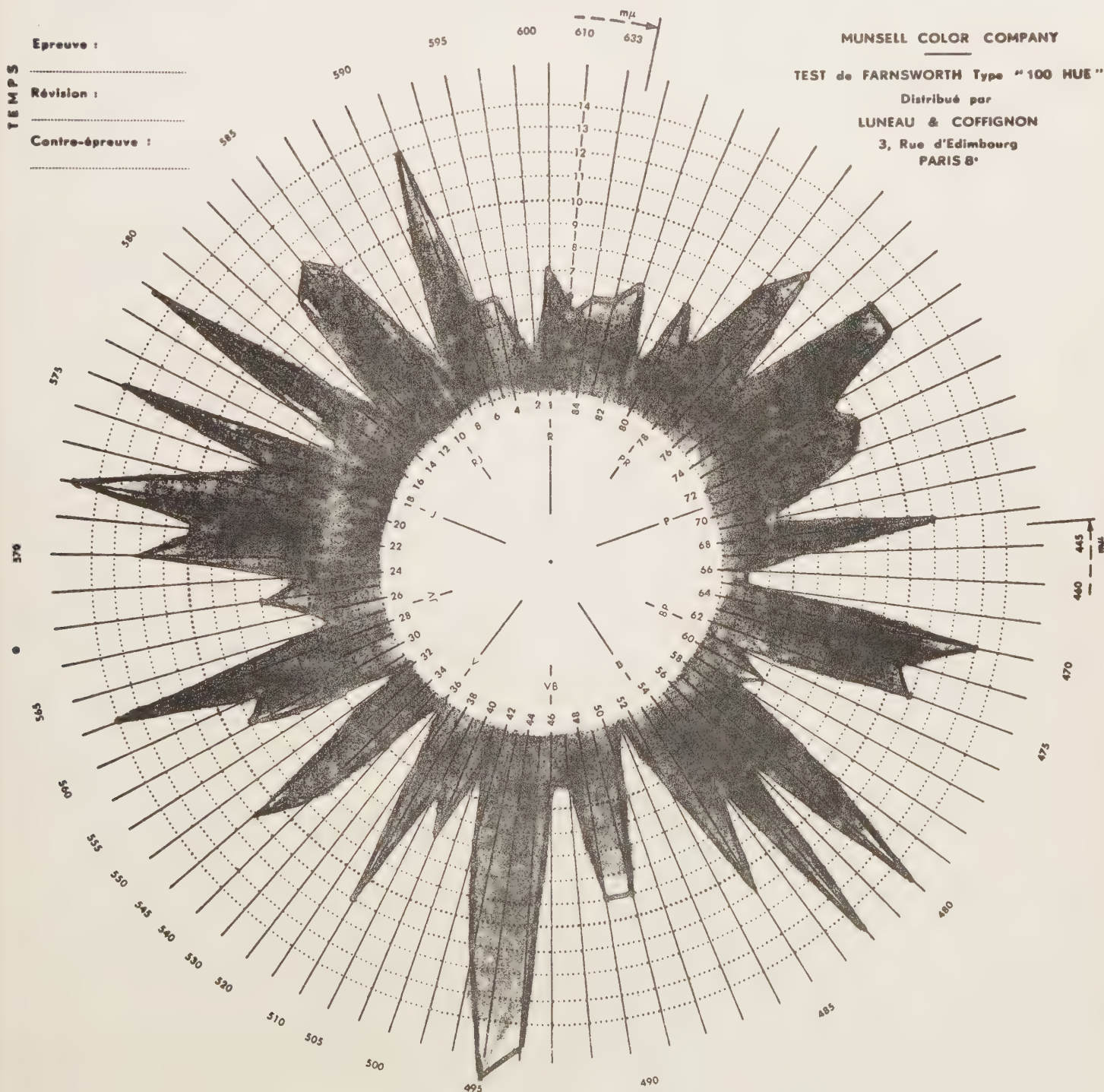
MUNSELL COLOR COMPANY

TEST de FARNSWORTH Type "100 HUE"

Distribué par

LUNEAU & COFFIGNON

3, Rue d'Edimbourg
PARIS 8^e



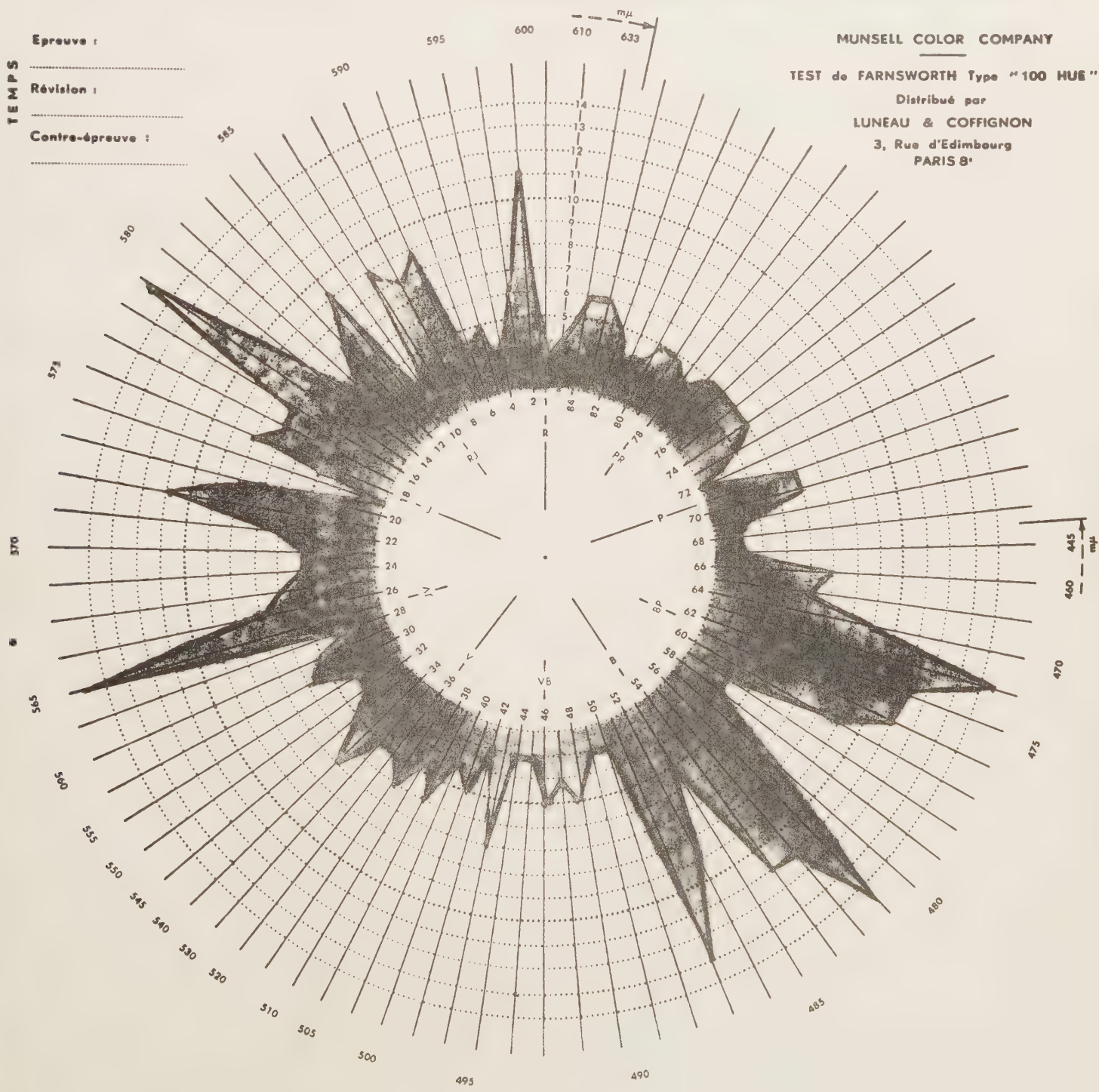
Nom... Madame F. ... Blanche Age... 60 ans Date... 9 Octobre 1970

85	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	
64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	

TEMPS

Epreuve :
Révision :
Contre-épreuve :

MUNSELL COLOR COMPANY
TEST de FARNSWORTH Type "100 HUE"
Distribué par
LUNEAU & COFFIGNON
3, Rue d'Edimbourg
PARIS 8^e



L'EMB est alors arrêté.

- En novembre 1970,
.....

L'acuité visuelle est la même à droite. Elle n'est plus que de 7/10 à gauche.

L'étude de la vision des couleurs montre une légère amélioration. Les pics sont moins importants. La dyschromatopsie de l'oeil droit évolue vers une deutéranopie. Le Farnsworth gauche est inchangé. Le scotome central persiste. La périphérie du champ visuel reste normale.

Le fond d'oeil n'objective que l'angiosclérose déjà notée. Les deux papilles sont bien colorées.

- En décembre 1970,
.....

L'acuité visuelle remonte à 7/10 à droite et 8/10 à gauche.

La vision des couleurs est toujours perturbée.

Le scotome central bilatéral persiste mais c'est désormais un scotome relatif.

Le fond d'oeil est toujours identique.

- En janvier 1971,
.....

L'acuité visuelle est de 9/10 pour les deux yeux.

La deutéranopie est bilatérale.

Le scotome central a disparu.

La dyschromatopsie disparaîtra plus tardivement.

D. avec correction

Nom... Madame F. ... Blanche

Age... 60 ans

Date... 5 Janvier 1971

85	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	
64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	

Epreuve :

Révision :

Contre-épreuve :

MUNSELL COLOR COMPANY

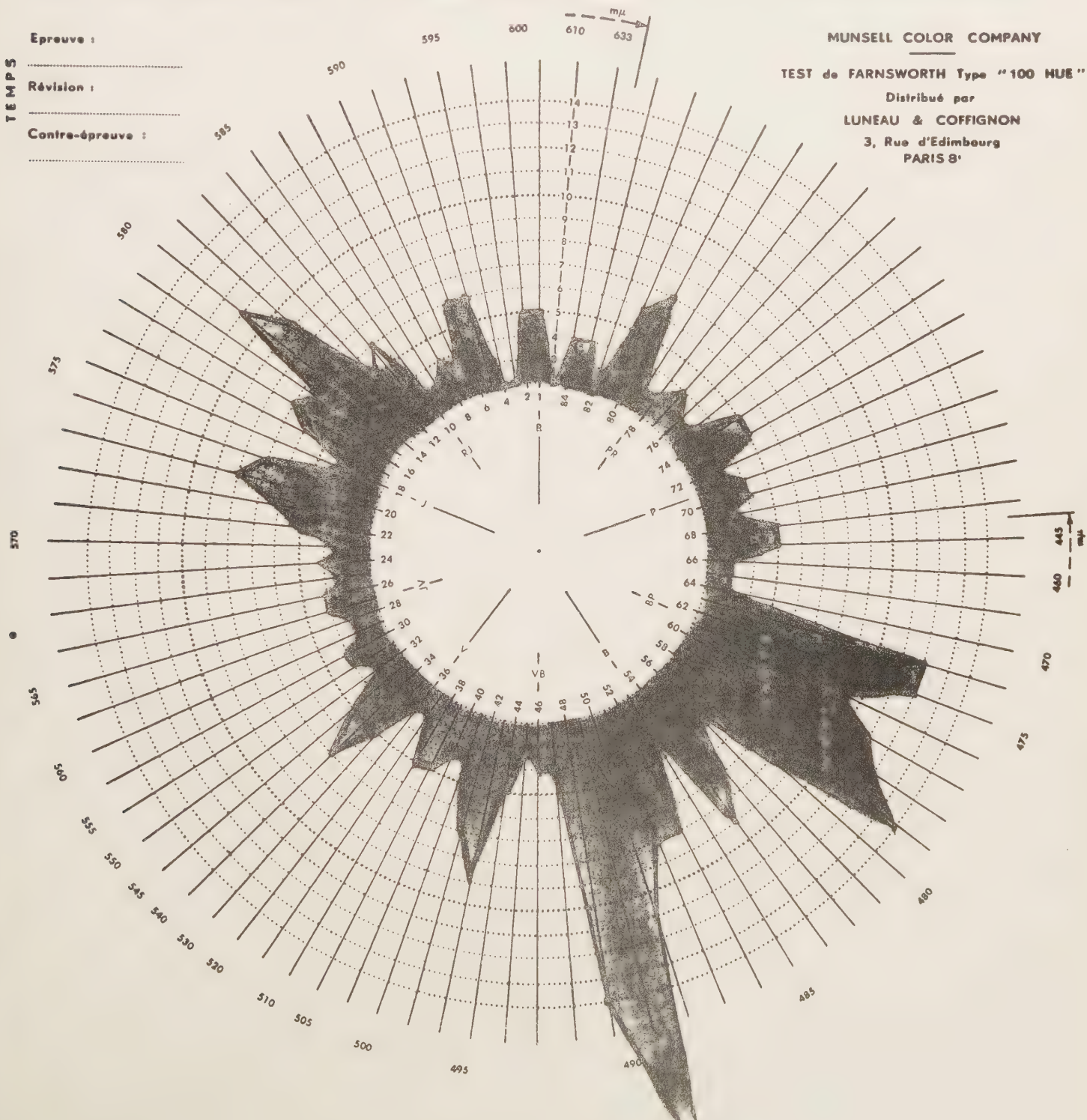
TEST de FARNSWORTH Type "100 HUE"

Distribué par

LUNEAU & COFFIGNON

3, Rue d'Edimbourg
PARIS 8^e

TEMPS



O. G. avec correction

52 ter

Nom Madame F. ... Blanche

Age... 60 ans

Date..... 5 Janvier 1971

85	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	
64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	

Epreuve :

Révision :

Contre-épreuve :

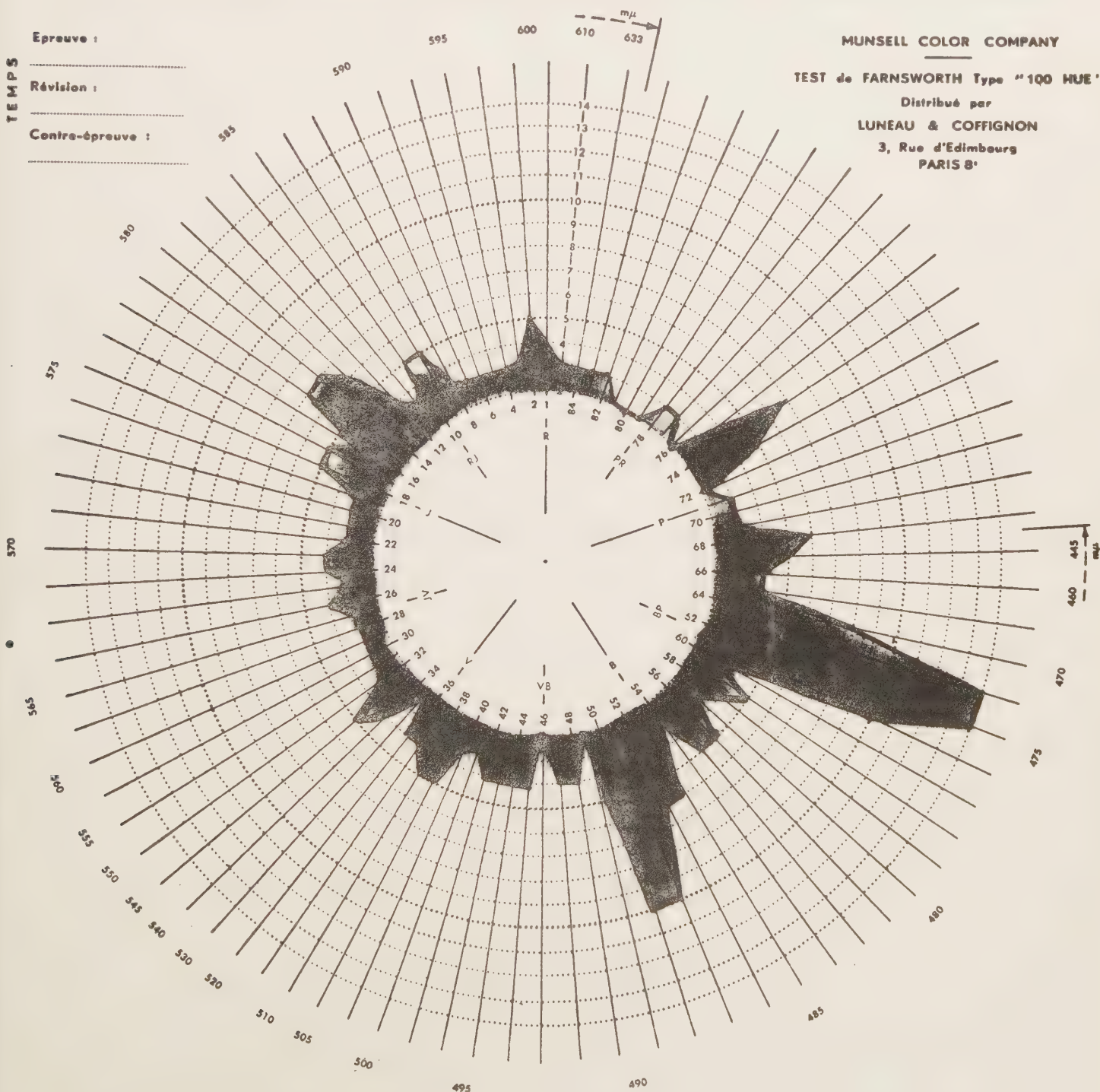
MUNSELL COLOR COMPANY

TEST de FARNSWORTH Type "100 HUE"

Distribué par

LUNEAU & COFFIGNON

3, Rue d'Edimbourg
PARIS 8^e



Au total, il s'agit d'un accident oculaire survenu 7 mois après l'installation d'une insuffisance rénale d'induction thérapeutique.

Cet accident possède toutes les caractéristiques d'une névrite rétro-bulbaire centrale due à une intoxication exogène.

- Altérations subjectives de l'acuité visuelle dans la vision de près.
- Signes fonctionnels :
 - . baisse de l'acuité visuelle,
 - . dyschromatopsie à type de deutéranopie,
 - . scotome central bilatéral,
 - . champ visuel périphérique normal.
- Fonds d'yeux normaux.

La guérison est complète 5 mois après l'interruption du traitement par EMB.

- . L'acuité visuelle est revenue à son état initial,
- . Le malade lit P 1, 5, à l'échelle de Parinaud avec sa correction de presbytie,
- . Le scotome central d'absolu devient relatif et disparaît,
- . La dyschromatopsie disparaît en dernier.

-:-:-:-

VI. DISCUSSION

.....
A. DISCUSSION de nos OBSERVATIONS :
.....

Les observations que nous venons de rapporter sont bien à intégrer dans le cadre des névrites rétro-bulbaires axiales dues à l'EMB.

Toutefois, nous ne pouvons l'affirmer sans discuter.

- 1°) l'aspect clinique de la névrite optique,
- 2°) son étiologie,
- 3°) les circonstances de survenue.

1°/ L'aspect clinique de la névrite optique

La névrite optique observée chez nos deux malades est une névrite rétro-bulbaire centrale, du type toxique.

Aucun de nos deux malades ne s'est plaint de signes fonctionnels douloureux ou de baisse brutale et massive de l'acuité visuelle. Les signes fonctionnels se sont installés progressivement, débutant par une altération subjective de l'acuité visuelle dans la vision de près.

a) Dans le premier cas, le bilan ophtalmologique renouvelé à ce moment là a mis en évidence :

- . une chute importante de l'acuité visuelle globale,
- . un trouble de la vision des couleurs, non mesurable au début,
- . un champ visuel périphérique normal,
- . un scotome central unilatéral,

- . le farnsworth pratiqué dès que l'acuité du malade a été suffisante a objectivé un axe de deutéranopie évident du côté du scotome et de l'autre côté une deutéranomalie, mais la vision centrale n'a jamais été altérée de ce même côté.

On peut supposer que notre malade a fait une névrite rétro-bulbaire franche d'un côté et que l'intoxication est restée à minima de l'autre côté du fait de la suppression de l'EMB.

L'unilatéralité des signes n'infirmes pas le diagnostic de névrite optique d'origine toxique. La bilatéralisation y est évidemment fréquente, mais elle survient le plus souvent en cours d'évolution.

- b) Dans le deuxième cas : le bilan oculaire a objectivé :
- . une baisse de l'acuité visuelle globale,
 - . un champ visuel périphérique normal,
 - . un scotome central bilatéral,
 - . un trouble de la vision des couleurs typique à gauche avec un axe de deutéranopie. A droite, par contre, le diagramme obtenu au Farnsworth 100 Hue était ininterprétable.

Mais on connaît les inconvénients de ce test. D'une part, il est difficile, d'autre part, lorsque l'acuité visuelle centrale est inférieure à 5/10 les erreurs s'étendent à l'ensemble du diagramme et il est impossible de connaître la variété de la dyschromatopsie.

Peu à peu, d'ailleurs, la deutéranopie franche et bilatérale a pu être affirmée du fait de la remontée de l'acuité visuelle.

Le diagnostic de névrite rétro-bulbaire centrale ne faisait plus aucun doute devant ce tableau. Restait à préciser son étiologie.

2°/ Diagnostic étiologique

Nous l'avons déjà dit, la névrite rétro-bulbaire de l'EMB ne possède aucun caractère de spécificité. C'est le plus souvent une névrite centrale par atteinte du faisceau maculaire. Elle peut aussi, moins fréquemment, être paracentrale, mais toujours à point de départ central.

Elle apparaît progressivement sans manifestations aiguës.

Elle peut rester unilatérale.

Elle évolue favorablement après l'arrêt du médicament.

En résumé, son aspect clinique est celui de toutes les névrites chroniques.

Nous pouvons éliminer d'emblée l'éventualité d'une cause infectieuse qui donne des névrites aiguës d'évolution foudroyante.

Nous pouvons encore éliminer une cause métabolique :
nos malades ne sont pas diabétiques.

Nous avons noté, chez notre deuxième malade, des altérations du fond d'oeil à type d'artériosclérose et on sait qu'il existe des névrites rétro-bulbaires par atteinte des vaisseaux du nerf optique, mais son évolution est différente et l'atteinte est rarement isolée.

Seules, les névrites toxiques posent des problèmes de diagnostic différentiel. Mises à part les intoxications aiguës, leur aspect clinique est identique et leur évolution superposable.

Nos malades n'avaient aucune raison de faire une intoxication au plomb, benzol, sulfure de carbone ou autre produit.

Nous savons aussi qu'ils n'ont jamais pris de médicaments type chloramphénicol, Sulfamides, etc... de façon prolongée.

Reste la névrite alcool-tabagique. C'est le grand diagnostic différentiel.

Mais outre que le scotome y est coeco-central, nos malades n'avaient aucun signe d'imprégnation éthylique. Notre deuxième malade ne fumait pas, le premier fumait peu. enfin et surtout, leur mode de vie est resté identique et la névrite a rétrocedé après l'arrêt de l'EMB.

de plus, l'intégrité de la fonction visuelle avait été affirmée avant traitement. Chacun de nos malades a été examiné sur le plan oculaire avant l'installation du traitement ou dans les quelques jours suivants.

En conclusion, le diagnostic de névrite rétro-bulbaire par EMB est un diagnostic d'élimination, et d'évolution puisque la suppression du toxique a permis dans un délai de quelques mois la récupération totale et définitive des fonctions visuelles.

3°/ Les circonstances de survenue.

a) observation n° 1

Le malade est soumis au traitement par EMB en octobre 1969. Son bilan oculaire initial est sensiblement normal : il a 70 ans, il est presbyte et porteur d'une cataracte sénile, discrète et non évolutive.

Malgré les fonctions rénales limites, on associe la CM à l'EMB. Au 60e jour de traitement, apparaît une néphropathie indiscutable nécessitant l'arrêt de la CM.

En mai 1970, soit 7 mois après le début du traitement, et 5 MOIS APRES le DEBUT de l'INSUFFISANCE RENALE, le malade se plaint de troubles visuels.

Le diagnostic de névrite rétro-bulbaire centrale est affirmé.

En résumé, l'intoxication oculaire est survenue au décours d'une insuffisance rénale chez un malade qui, par ailleurs, n'avait aucune tare prédisposante.

b) Observation n° 2

Elle est superposable.

Les bilans rénaux et oculaires pratiqués au début du traitement sont strictement normaux.

Après 2 mois de traitement, la modification importante des tests rénaux entraîne l'arrêt de la CM.

La fonction rénale s'améliore ensuite sans jamais complètement se normaliser.

Ce n'est que 8 MOIS APRES LE DEBUT DE CETTE MALADIE RENALE et donc 10 mois après le début du traitement qu'apparaissent les troubles visuels.

-:-:-:-

En résumé, l'intoxication oculaire est là encore survenue au décours d'une insuffisance rénale.

Son délai d'apparition a été plus long que dans le 1er cas, mais si l'on compare les fonctions rénales de nos deux malades au début de la maladie rénale et au début de la maladie oculaire, on constate que l'insuffisance rénale était plus grave dans le 1er cas.

	Début de l'I. rénale			Début de l'I. oculaire		
	Urée g/l.	créat. mg/l.	clear. créat. ml/mn	Urée	créat.	clear.
Observation n° 1	1,07	39	11	0,40	10	50
Observation n° 2	0,68	29	15	0,25	13	45

Par ailleurs, le 1er malade est resté longtemps à une posologie aux environs de 20 mg/kg/jour, alors que notre 2e malade ne prenait plus que 16 à 17 mg/kg/jour d'EMB.

Dans les deux cas, nous pouvons conclure que ces accidents ont été des accidents de surdosage dus à un stockage d'EMB par défaut d'élimination.

L'insuffisance rénale est donc directement responsable de l'intoxication oculaire.

.....
B. Les AUTRES OBSERVATIONS
.....

Sur 164 malades, mis sous surveillance ophtalmologique, deux seulement ont développé une maladie oculaire du type névrite rétro-bulbaire centrale due à l'EMB.

Pourtant il y avait parmi ces malades des alcoolos-tabagiques chroniques, mais VERIN le rappelle dans son rapport sur la toxicité oculaire de l'EMB (35), "L'atteinte nicotino-alcolique n'est pas un prétexte à aggravation".

Il y avait aussi des diabétiques dont 1, nous l'avons signalé, porteur d'une rétinopathie typique. Or, la fréquence du diabète parmi les malades ayant présenté des complications oculaires a été signalée à plusieurs reprises.

Aucune altération de la fonction visuelle n'a été retrouvée parmi ces autres malades.

"Indépendamment de la possibilité pour le diabète de réaliser une neuropathie par lui-même, et à fortiori, lorsqu'il est associé à un toxique, il nous semble que l'on doit faire intervenir l'importance de l'atteinte rénale souvent infra-clinique rencontrée dans ces diathèses" écrit VERIN (35).

Nous en revenons donc au même point : le risque thérapeutique est d'autant plus important qu'il existe une néphropathie.

Faut-il en déduire que l'EMB ne doit pas être administré avec la CM responsable, en ce qui nous concerne, de l'atteinte rénale ?

- Nous l'avons déjà dit, 36 de nos malades ont été soumis au traitement mixte EMB - CM.

L'arrêt de la CM a été obligatoire dans 6 cas.

M.F. LEROUX a réuni dans un tableau les modifications des tests rénaux de ces 6 malades (15).

Notre premier malade est inclus dans ce tableau. Pour que la comparaison soit plus facile, nous y ajouterons notre second malade.

	Age	Date	Sang		Clear. Créat. ml/mn.	Urines		
			urée g/l.	Créat. mg/l.		H/mn.	L/mn.	Cyl.
	63	20° J	0,56	14	39	500	500	0
	54	45° J	0,24	15	30	1200	1800	0
	69	30° J	0,63	10	Perte des urines	500	500	0
Observation n° 1	70	60°	1,07	39	11	1200	2400	rare
	35	120°	0,35	10	98	1400	8400	0
	45	180°	0,42	8	77	1000	4000	rare
Observation n° 2	60	60°	0,68	29	15	2780	10550	0

Sur 7 insuffisances rénales, induites par la CM, 2 ont eu des bilans très perturbés et de façon durable. Ce sont ceux qui ont fait une intoxication oculaire. Tout est rentré dans l'ordre en 2 mois maximum, pour les autres qui eux, n'ont jamais présenté le moindre trouble visuel.

Mais rien ne permet de dire que les sujets soumis au traitement par CM feront ou non une insuffisance rénale et surtout rien ne permet de préjuger de la gravité de cette insuffisance rénale.

La prudence conseille donc de réserver la CM aux tuberculoses graves, multirésistantes, et de ne pas l'associer dans la mesure du possible à l'EMB (21).

--:--:--:--

VII. CONCLUSION

- 1°) Nous ne reviendrons pas sur l'intérêt de l'EMB dans la thérapeutique antituberculeuse. De nombreux travaux ont fait le point sur ce sujet.

Le dérivé racémique n'est plus utilisé depuis longtemps.

Seul, le dérivé dextrogyre est désormais synthétisé.

Il possède des propriétés particulières :

- . il ne se développe pas de résistance croisée avec l'EMB,
- . son emploi retarde l'apparition de résistance acquise aux autres antibiotiques qui lui sont associés,
- . il ne se développe pas, ou très peu, de résistance acquise vis-à-vis de l'EMB est en bonne place dans l'arsenal des tuberculostatiques. C'est "*l'associé exemplaire*".

- 2°) Les accidents oculaires observés jusqu'à ce jour sont :

- a) des névrites rétro-bulbaires axiales dans la plupart des cas. Les névrites péri-axiales décrites par LEIBOLD étaient probablement des névrites à déficit central que l'importance de l'éclairage des tests utilisés n'a pu mettre en évidence, comme le dit VERIN (35). Toutefois, si LEIBOLD les a décrites, c'est qu'il a observé, et que l'on peut observer, des déficits périphériques.

- b) des névrites juxta-bulbaires dont l'individualité est discutée et qui sont probablement des névrites rétro-bulbaires avec participation papillaire.
- c) des modifications de l'ERG peuvent exister et se traduisent essentiellement par une baisse de l'amplitude des ondes a et b, observée par TAMAI (33) et FILIPONE (10), mais aucun support anatomique n'a pu être retrouvé à ce phénomène, et pour FILIPONE, elles disparaissent en même temps que la maladie oculaire.

Ces accidents sont tous et presque toujours des accidents de surdosage dus à une posologie trop élevée ou à une concentration sérique élevée du fait d'une insuffisance rénale, latente ou évidente.

La réduction des doses à 25 mg/kg/jour maximum, donnant d'ailleurs un taux plasmatique suffisant semble mettre à l'abri des complications oculaires.

3°) Malgré la faible toxicité de l'EMB et la réduction des accidents à un pourcentage négligeable, les mesures prophylactiques préconisées doivent être suivies scrupuleusement.

L'examen oculaire doit être fait avant traitement.

Il doit être répété tous les trois mois régulièrement.

Il doit comporter : un examen standard de principe,

- . mesure de l'acuité visuelle de près et de loin.
- . étude du sens chromatique aux tables pseudo-isochromatiques.
- . mesure du champ visuel photopique, au Goldmann, et mésopique haut, à l'acui-campimètre de JAYLE en étudiant la périphérie aussi bien que le centre.
- . examen du fond d'oeil.

Cet examen permettra de trier les sujets dont l'état nécessite la mise en oeuvre d'examens plus longs et plus complexes.

Si l'on s'aperçoit d'un début d'intoxication à l'EMB, le médicament

doit être suspendu immédiatement moyennant quoi la névrite régresse totalement et sans la moindre séquelle.

- 4°) Les associations morbides telles que l'éthylisme ou le diabète ne modifient pas la réceptivité des malades à la drogue. Les modifications oculaires préexistantes ne sont pas aggravées par l'EMB et ne constituent pas une contre indication à son emploi.
- La seule contre indication réelle est l'existence d'une néphropathie puisque, nous le savons, l'EMB est éliminé presque essentiellement par voie urinaire.
- Il faut que la fonction d'élimination soit atteinte de façon durable pour que la concentration d'EMB atteigne le taux nécessaire à l'intoxication du nerf optique.

Tout doit donc être mis en oeuvre pour déceler l'existence d'une altération rénale car, même si elle est minime, voire infra-clinique, elle peut entraîner à la longue un accident oculaire en provoquant un stockage de l'EMB.

Nos observations dans ce cadre nous conduisent à conclure qu'il s'est agi d'accidents de surdosage par stockage de l'EMB dont l'élimination n'a pu être correcte.

Quant à l'emploi de la CM, il nous semble évident qu'il doit être évité dans la mesure du possible. Sa toxicité rénale est faible, mais rien ne doit être négligé. C'est pourquoi la CM est désormais au dernier rang des tuberculostatiques avec la Streptomycine, la Kanamycine et toutes les autres drogues dont la toxicité a été affirmée et que l'on emploie qu'en dernier recours.

En définitive, l'EMB n'est pas toxique aux doses actuellement utilisées à condition de respecter la contre-indication majeure qui est l'altération rénale, et de mettre tous les malades soumis à ce traitement sous surveillance ophtalmologique.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

ARON J.J., VIGNY M.

L'Oeil au cours des traitements généraux.

... Concours médical 93, 7 (1056-1061) 1971

BERTI R.R.

Indagine clinica sull' incidenza di otticopatie in corso di trattamento prolungato con etambutolo.

... Ann. Ottal., 93, 12, 1226-1234, 1967

BOBROWITZ I.D., ROBINS D.E.

Association EMB-INH et association PAS-INH dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

... Ann. Rev. Resp. Dis., 96, 3, 428-438, 1967

BOUZAS A., KOKKINAKIS K., PAPADAKIS G., DAIKOS G.

La toxicité oculaire de l'Ethambutol.

... Ophtal., Basel, 161, 4, 361-371, 1970.

CARR R.E., HENKIND P.

Ocular manifestations of Ethambutol ; toxic amblyopia after administration of an experimental antituberculous drug.

... Arch. OPHTAL, Chicago, 67, 5, 556-571, 1962.

CITRON KM.

A review with special reference to ocular toxicity.

... March 1969. Medical Research. Cyanamid corporation.

CORRE C.

Place de l'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune.

... Thèse Angers 1970

CREWS SG.

Toxics effects on the eye and visual appareters resulting from the systemic absorption of recently introduced chemical agent.

... Trans. Ophtalm. Soc. U.K. 82, 387-406, 1962

DESCAMP F.

Dangers de certaines thérapeutiques en Ophtalmologie - surveillance et prévention.

... Clin. Ophtal. 4, 101-122, 1969

FILIPPONE C., Barnabe R. BONNANI R.

Valutazione dell'elettroretinogramma in soggetti sottoposti a prolungato monoterapia con etambutolo.

... Minerva Ophtal. 70, 4, 128-133, 1968

GENEVRIER R.

La place de l'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

... Gaz. Med. Fr., 77, 16, 3614-3617, 1970

GERMOUTY J., SERIZAY B., DEMONET B., CHARLES A.

Comment surveiller le traitement de la tuberculose.

... Sem. Hôp. Paris. 46, 27, 1911-1914, 1970.

HARADA I.

Two cases of neuritis retrobulbaris due to orally administrated ethambutol.

... Folia. Ophtal. Jap. 14, 278-284, 1963

HERMANN P.

Toxicité oculaire des traitements de la tuberculose par l'ethambutol.

... Ent. Ann. Ophtal. Mai 1971

LEROUX M.F.

Traitement des tuberculoses pulmonaires invétérées par l'association Rifampicine - Ethambutol - Capréomycine.

... Thèse, Angers, 1971

LEMENAGER

Les nouveaux tuberculostatiques.

... Jour. Med. Caen 4, 1, 1969

MARTINO A., LAMBERTI O.

Effetti di un nuovo farmaco antitubercolare di sintesi (etambutolo) sull'apparato visivo.

... Arch. Ottal 69, 7, 12, 187-198, 1965

MIYATA Y.

Ethambutol ocular toxicity. Retinal hemorrhage seen in 2 cases.

... J. Clin. Ophtal. Tokyo. 23, 12, 1427-1432, 1969

MOULENE

Les nouveaux antibiotiques.

... Bordeaux Med. 2, 11, 2475-2478, 1969

OFFRET G. et Coll.

L'électrorétinographie.

... Table ronde de la clinique ophtal. de l'Hôtel Dieu de Paris,
Revue Chibret n° 196

OURY M., TUCHAIS E.

L'éthambutol associé exemplaire.

... Hop. inf. Thérapeutique, 2, 3, 31-37, juin 1971

OURY M., TUCHAIS E.

La Capréomycine, revue générale, indications actuelles.

... Hôp. inf. Thérapeutique, 2, 3, 31-37 juin 1971

OURY M., TUCHAIS E., CORRE C.

Place de l'éthambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune.

... J. agr. 4, 3, Mars 1971

OURY M. et Coll.

Traitement de la tuberculose pulmonaire invétérée.

Place de la Capréomycine dans les régimes thérapeutiques avec Rifampicine et Ethambutol.

... Rev. tuberculose et Pneumo. 34, 519-530, 1970

PAHLITZSCH, TIBURTIUS

Examens oculaires après traitement avec le nouveau tuberculostatiques, Myambutol). Augenuntersuchungen nach behandlung mit dem neuen tuberkulostatikum myambutol.

... Klin. Mbl. Augenheilk. 153, 1, 152, 1968

PERDRIEL

Diagnostic des dyschromatopsies acquises et héréditaires.

... Conf. Lyon Ophtal. 107, 11-12, 1970

PERNOD J.

Intérêt de l'éthambutol injectable dans le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire.

... J. thérapeutique, 2, 1, 53-57, 1971

PESME ROCHET G.

Les complications oculaires de l'éthambutol.

... Thèse Bordeaux, 1970.

POCHART

L'éthambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte.

... Thèse Lille 1968

ROUSSOS T., TSOLKAS A.

The toxicity of myambutol on the human eye.

... Ann. Ophtal. Chicago. 2, 6, 578-580, 1970

SCIALDONE D., PANTALONE T.

Comportamento dell' apparato oculare in soggetti trattati con un nuevo farmaco antitubercolare di sintesi EMB, riserche cliniche.

... Ann. Ophtal., 92, 12, 1149-1154, 1966

SOLE P., MOLINA C., ROUHER F.

Résultats d'une exploration systématique de la fonction visuelle chez des malades traités par ethambutol.

... Bull. Soc. Ophtal fr. janvier 1969

TAMAI A.

Electrophysiological studies on cases with visual disturbances due to a new antituberculous agent, ethambutol.

... Acta. soc. Ophtal. jap. 73, 1, 86-92, 1969

TAMAI, MOTEKI T., YAMAGAMI Y.

Symposium, iatrogenic diseases, visual disturbance by newly developed secondary antituberculosis medicines, ebutol and ethambutol.

... J. clin. ophtal. Toekyo. 22, 6, 883-884, 1968

VERIN Ph., PESME D., YACOUBI M., MORAX S.

Toxicité oculaire de l'éthambutol.

... Arch. Ophtal. 31, 10, 669-685, octobre 1971.

VOISIN J., AUVERT B.

Complications oculaires des maladies générales.

... Bull. Soc. Ophtal. Paris, Rapport annuel 1965

WALKER C.B.

Visual screener for ethambutol toxicity.

... Lancet. 27 566, 493-494, 1968

WILKINSON R.G., SHEPERD R.G., THOMAS J.P. and BAUGHIN C.

Sterospecificity in a new type of synthetic antituberculous agents.

... J. Amer. Chem. Soc. 83, 2212, 1961

YONEKURA Y., MORI T., KONDO N.

Optic nerves complications of ethambutol.

... Folia Ophtal. Jap. 20, 6, 545-551, 1970

